W. Bulloch, Esq.,
most respectfully
from the author.

4.

RENALE LOKALISATION NACH INTRAVENÖSEN INFEKTIONEN MIT EINER DEM NIERENGEWEBE EXPERIMENTELL ANGEPASSTEN STREPTOKOKKENKULTUR.

Von

GUNNAR FORSSNER.

SONDERABDRUCK AUS

NORDISKT MEDICINSKT ARKIV 1902,

ABT. II, HEFT. 4, N:R 18.

RENALE LOKALISATION NACH INTRAVENÖSEN INFEKTIONEN MIT EINER DEM NIERENGEWEBE EXPERIMENTELL ANGEPASSTEN STREPTOKOKKENKULTUR

(AUS DER BAKTERIOLOGISCHEN ABTEILUNG DES PATOLOGISCHEN INSTITUTS ZU STOCKHOLM)

AKADEMISCHE ABHANDLUNG

DIE MIT GENEHMIGUNG

DER

MEDIZINISCHEN FAKULTÄT LUND

ZUR ÖFFENTLICHEN VERTEIDIGUNG

DEN 1903

UHR MITTAGS

IM AUDITORIUM N:R VORGELEGT WIRD

VON

GUNNAR FORSSNER

CAND. MED.

STOCKHOLM

KUNGL. BOKTRYCKERIET. P. A. NORSTEDT & SÖNER

1903



Renale Lokalisation nach intravenösen Infektionen mit einer dem Nierengewebe experimentell angepassten Streptokokkenkultur.[1])

Von

Cand. med. GUNNAR FORSSNER.

(Aus der bakteriologischen Abteilung des pathologischen Instituts zu Stockholm.)

Die Mehrzahl der pathogenen Mikroorganismen zeigen bei natürlichen und experimentellen Infektionen betreffs ihrer Lokalisation innerhalb des infizierten Organismus eine scheinbare Regellosigkeit; bald findet sich der primäre Herd in dem einen, bald in dem anderen Organe. Auch dieses Phänomen muss jedoch von Gesetzen geregelt sein, die Lokalisation im einzelnen Falle ihre bestimmten Ursachen haben. Dieselben zu erforschen ist eine sowohl in praktischer wie theoretischer Hinsicht wichtige Aufgabe der Bakteriologie.

Theoretische Auseinandersetzungen lehren, dass diese Ursachen zweierlei Art sein können, und einerseits in besonderen Eigenschaften der verschiedenen Organe, anderseits in denen der Bakterien zu suchen sind.

Es scheint ausser allem Zweifel zu sein, dass konstante oder zufällige Eigenschaften der Organe — die Prädisposition — in vielen Fällen eine entscheidende Rolle spielen. Es liegen eine Reihe von Arbeiten nicht nur über die Bedeutung sondern auch über die Ursachen dieser Prädisposition vor.

Anderseits ist auch die Bedeutung, welche besondere Eigenschaften der Bakterien für die Lokalisation haben können, von verschiedenen Gesichtspunkten aus beobachtet worden. Über

[1]) Der Redaktion am 2. December 1902 zugegangen.

die Prädilektion für gewisse Organe, welche viele Bakterien mehr oder weniger ausgeprägt zeigen, liegen zahlreiche Untersuchungen vor sowie auch über die Ursachen dieser Prädilektion. Der Einfluss der Virulenz auf die Lokalisation ist betreffs verschiedener Infektionen untersucht worden. Viele Forscher haben die Beobachtung gemacht, dass Bakterien, welche aus lokalen Herden in einem Organe gezüchtet worden waren, bei intravenösen Infektionen sich in dasselbe Organ lokalisierten. Wenn auch die Mehrzahl derartiger Beobachtungen als Beweise für die Spezificität verschiedener Bakterien angeführt worden sind, haben sie jedoch auch zur Einsicht von der Bedeutung, welche die Anpassung oder Gewöhnung der Bakterien für die Lokalisation haben kann, geführt. Aus einer Mitteilung von BEZANÇON et LABBÉ[1]) citiere ich: »Il est des cas où seule l'accoutumance des microbes à vivre dans un système anatomique donne la raison des localisations morbides.» In demselben Aufsatze berichten B. et L. auch ganz kurz über einige Experimente: »un autre staphylocoque provenant d'une pustule cutanée a bien pu par sa localisation expérimentale sur une jointure (traumatisme articulaire et inoculation du microbe dans le sang) acquérir une certaine aptitude aux localisations articulaires, mais celle-ci n'a été que passagère et non transmissible en séries». — HOMÉN und LAITINEN heben in ihrer Arbeit »Die Wirkung von Streptokokken und ihren Toxinen auf periphere Nerven, Spinalganglien und das Rückenmark»[2]) die interessante Beobachtung hervor, »dass während die Virulenz der Streptokokken in Agarkultur z. B. in 1 bis 2 Monaten relativ wenig sich vermindert hatte, das Vermögen der Bakterien nach der Einspritzung (ins Gewebe der peripheren Nerven) längs der Nerven bis ins Rückenmark einzudringen, oft stark abgenommen hatte oder ganz verschwunden war, so dass wieder einige Impfungen von Tier zu Tier (also von Nerv zu Nerv) erforderlich wurden um den Bakterien dieses Vermögen wiederzugeben».

Die Forschung hat jedoch meines Erachtens, in dem Bestreben die Ursachen der Lokalisation zu ergründen, die Fähigkeit der Bakterien sich an verschiedene äussere Umstände anzupassen zu wenig beachtet. Meines Wissens ist eine aus-

[1]) BEZANÇON et LABBÉ: Compt. rend. d. l. Soc. d. Biol. 1900.
[2]) HOMÉN und LAITINEN: ZIEGLER'S Beiträge, Bd. 25. 1899.

führliche systematische Untersuchung zu dem Zwecke um durch experimentelle Anpassung einer Bakterienart die Lokalisation derselben zu bestimmen, nicht vorher ausgeführt worden.

Es ist sehr möglich, dass die Prädisposition der Organe und der Gewebe bez. die spezifische Prädilektion der Bakterien in der Mehrzahl der Fälle für die Lokalisation entscheidend ist.

Ebenso natürlich jedoch wie die Bakteriologie schon früh zur Einsicht der grossen Bedeutung der Prädisposition geleitet wurde, scheint mir in der That die moderne Bakteriologie, durch die zellenbiologische Forschung bereichert und angeregt, auf die Bedeutung der spezifischen Anpassung der Bakterien hinzuweisen. Naturgemäss verlegte man im achten und noch im neunten Jahrzehnt des vorigen Jahrhunderts den Schwerpunkt der Arbeit darin, den, wie man glaubte, für jede Infektionskrankheit spezifischen Virus durch die neuerworbenen Methoden zu finden. Je öfter man aber zu der Einsicht kam, dass klinisch und anatomisch verschiedene Krankheiten, von einer und derselben Bakterienart verursacht wurden, insofern man dies durch die üblichen Methoden bestimmen konnte, desto grössere Bedeutung musste man der Prädisposition beimessen.

Anders steht die Sache, seitdem man eingesehen hat, welch eine mangelhafte Kenntnis von den Eigenschaften der Bakterien die klassischen Methoden uns bringen können. Das Bakterium im lebenden Organismus ist ja etwas anderes als das in Bouillon gezüchtete; ein Bakterium im Kaninchenkörper etwas ganz anderes als dasselbe im Meerschweinchenkörper; die Kultur in Serum modificiert das Bakterium in der einen, die Kultur in Bouillon in einer anderen Richtung. Die biologische Anpassung ist eine Thatsache, mit der die Bakteriologie immer mehr rechnen muss.

Seit langem wissen wir, dass die Virulenz, d. h. die Pathogenität einer Bakterienart für eine gewisse Tierspecies durch wiederholte Passagen durch Tiere derselben Species gesteigert werden kann. Sei es, dass verschiedene Forscher diesem Fänomen eine verschiedene Erklärung geben; bei der Virulenzsteigerung muss jedoch eine Art Anpassung sich vollziehen. Sollte die Bakterienart nicht an ein gewisses Organ ebensowohl als an einen Tierkörper gewisser Species sich anpassen, für dasselbe pathogen werden können? Weiter wissen wir ja auch, dass der

Kampf des infizierten Organismus gegen die Bakterien zum grössten Teile in den verschiedenen Organen ausgekämpft wird, welche Thatsache zuerst von WYSSOKOWITSCH[1]) festgestellt und später von vielen Forschern konstatiert worden ist. Unter diesen Verhältnissen scheint es mir ganz wahrscheinlich zu sein, dass eine Kultur, welche vorher an ein gewisses Organ angepasst worden ist, bei intravenöser Infektion sich gerade in diesem Organe lokalisieren wird. Die Bakterien, welche in demselben fixiert werden, mögen den Schutzkräften des Organes eher wiederstehen und dieselben überwinden können als diejenigen, welche in die übrigen Organen eingedrungen sind.

Ich habe durch Experimente zu erforschen versucht, *ob ein gewöhnlicher Streptokokkus pyogenes durch Kultur in Nieren und Nierenextrakt dahin variiert werden kann, dass er sich bei intravenöser Infektion vorzugsweise oder nur in den Nieren lokalisiert.*

Ich habe bei meinen Versuchen die Streptokokken und die Nieren darum gewählt, weil einerseits die Streptokokken viele verschiedenen Krankheiten verursachen, anderseits die Nieren im Vergleich zu den übrigen inneren Organen der Untersuchung leicht zugänglich sind.

Ehe ich über meine Versuche berichte, will ich auf die Rolle der Streptokokken bei dem akuten Gelenkrheumatismus die Aufmerksamkeit lenken. Die gegenwärtig viel umstrittene Frage über die Ätiologie dieser Krankheit scheint mir nämlich gerade aus dem von mir hervorgehobenen Gesichtspunkte von grossem Interesse zu sein.

Währenddem VON LEYDEN, FR. MEYER, MICHAËLIS, WASSERMAN u. A.[2]) als Ursache des Gelenkrheumatismus einen spezifischen Mikroorganismus sehen wollen, behauptet SINGER (Wien), dass er nicht eine Krankheit sui generis, sondern nur eine unter gewissen Umständen entstehende Form der Pyämie sei, die von den gewöhnlichen pyogenen Kokken verursacht werde. Anfangs gaben VON LEYDEN und seine Schüler nicht zu, dass der Mikroorganismus ein Streptokokkus sei, sondern hielten ihn für einen typischen Diplokokkus. Diese Ansicht haben sie doch jetzt dahin modificiert, dass die Bakterienart zwar ein Streptokokkus sei, doch ein spezifischer, der »durchaus ein anderer ist» als der gewöhnliche Streptokokkus pyogenes. Die

[1]) WYSSOKOWITSCH: Zeitschr. f. Hygiene 1886.
[2]) Siehe Verhandl. des Congress. f. innere Med. Wiesbaden 1901.

entscheidenden Gründe zur Abtrennung desselben von anderen Streptokokken sind biologischer, nicht morphologischer Natur. Es scheint in der That unstreitig zu sein, dass der Mikroorganismus eine Krankheit verursacht, die viel charakteristischer ist (sterile Gelenkexsudate und in einer bemerkenswert grossen Zahl der Fälle Endocarditis) als diejenigen Gelenkveränderungen, die viele Forscher mit verschiedenen eitererregenden Bakterien hervorgerufen haben. Die zahlreichen misslungenen Versuche verschiedene Streptokokkenarten nach ihren morphologischen oder biologischen Eigenschaften abzutrennen, scheinen doch den Gedanken zu bekräftigen, dass auch in diesem Falle die *Art*verschiedenheit nur eine scheinbare ist. Sollte aber diese Annahme richtig sein, dann muss man auch zugeben, dass der genannte Mikroorganismus auf eigenthümliche Weise variiert, mit besonderen pathogenen Eigenschaften ausgerüstet worden ist.

Ich will auch eine kurze Übersicht über eine Reihe von Untersuchungen liefern, welche zwar von der meinigen prinzipiell verschieden sind, dieselbe jedoch in einigen Punkten berühren. Mehrere Forscher haben zu ermitteln versucht, ob das Extract eines gewissen Organes als Nährboden für diejenigen Bakterien geeigneter ist, welche eine mehr oder weniger ausgeprägte Prädilektion für dieses Organ zeigen, als für die übrigen Bakterien, mit anderen Worten, ob ein konstantes Verhältnis zwischen der Prädilektion und der chemischen Beschaffenheit der Organe vorliegt. (Betreffs einiger Darm- und Mundhöhlenbakterien, welche in der Natur unter Beeinflussung seitens des Sekretes des Pankreas bez. der Speicheldrüsen gedeihen, sind die Versuche mit den Extrakten dieser Organe angestellt worden.)

Aus SCHOTTELIUS' Laboratorium (Freiburg in Br.) stammt eine Reihe von zu diesem Zwecke ausgeführten Arbeiten. Die Extrakte wurden nach folgender Methode bereitet: das fein zerschnittene Organ wurde 3 Stunden mit der gleichen Menge Wasser extrahiert, das Extrakt geseiht, durch Tonfilter (Chamberland) filtriert und zu einer gleichen Menge $2^1/_2$ % Agar gesetzt; ausserdem wurde Bouillon anstatt aus Fleisch aus dem zu untersuchenden Organe bereitet. HENSSEN[1]) arbeitete mit Nierenextrakt. Dieses übte eine stark hemmende Wirkung auf das Wachsthum des Staphylokokkus pyog., des B. Dipht., des

[1]) HENSSEN: Centralbl. f. Bakteriologie, Bd 17.

V. cholerae und des B. typhosus aus (welche alle ja oft Nierenaffektionen verursachen); das Wachsthum des Antraxbacillus, des Rotzbacillus und des Bacillus coli wurde viel weniger gehemmt. KOTLAR[1]) arbeitete mit Pankreasextrakt. Darmbakterien wie das B. coli, der V. cholerae, und der B. typhosus wurden in ihrem Wachsthum weniger gehemmt als andere Bakterien (Staphylokokken, Milzbrandbacillen).

Grösseres Interesse bieten die Untersuchungen FLEXNERS und LIVINGOODS dar, da diese Forscher zu den Extrakten kein an sich geeignetes Nährsubstrat hinzusetzten. — FLEXNER[2]) untersuchte einen »Bac. (Leptotrix.?) pyogenes filiformis», der aus einem spontan erkrankten, schwangeren Meerschweinchen gezüchtet worden war, und fand, dass dieser Mikroorganismus, welcher auf den gewöhnlichen Nährböden nicht wuchs, auf gewissen (steril herausgenommenen) Organen gezüchtet werden konnte, und dass dabei die Organe, in welchen der Bacillus sich bei der Infektion lokalisierte, einen geeigneten, die übrigen einen ungeeigneten Nährboden darboten. (Sämtliche Extrakte — Organ nebst der gleichen Menge Wasser, Extraktion 24 Stunden, Seihung, Chamberland — waren ungeeignet.)

LIVINGOOD[3]) stellte mit einer grossen Zahl Bakterien und nach der Methode FLEXNER's bereiteten Organextrakten eine sehr ausführliche Untersuchungsreihe an. Als Resultat sämtlicher ihm bekannten Forschungen über die in Rede stehende Frage, hebt er hervor:

1) There are substances in all organs of animals which exert an inhibitory influence on the growth of bacteria, irrespective of living cell activity.

2) There are slight differences in this inhibiting action in different organs on different organisms, but these differences are not consistent.

MAYER[4]) untersuchte die Einwirkung von Speicheldrüsenextrakten auf verschiedene Bakterien, welche jedoch sämtliche reichliches Wachsthum zeigten. (Zu bemerken ist, dass die Extrakte in strömendem Wasserdampf sterilisiert wurden.)

Die Lebensbedingungen der Bakterien bei Kultur im Extrakte eines Organes sind ohne Zweifel von denjenigen weit

[1]) KOTLAR: Centralbl. f. Bakteriologie. Bd 17.
[2]) FLEXNER: The journ of exper. med. Bd. 1, 1896.
[3]) LIVINGOOD: Centralbl. f. Bakteriol. Bd. 23.
[4]) MAYER: Ibid. Bd. 25.

verschieden, welchen sie im lebenden Organe begegnen, und der Unterschied muss um so grösser werden, wenn man fremde, den Bakterien gut geeignete Nährmittel dem Extracte beimischt, oder wenn man es in der Hitze sterilisiert. Wenn auch die Mehrzahl der oben genannten Versuche negativ ausfielen, dürfte man daher die Möglichkeit nicht ausschliessen können, dass die Prädilektion gewisser Bakterien für gewisse Organe jedoch mit den chemischen Eigenschaften der letzteren zusammenhängt. Von grossem Interesse gerade aus diesem Gesichtspunkte sind die Resultate FLEXNER's: die Organe, in welchen sein »Bac. pyogenes» sich bei den Infektionen lokalisierte, boten dem Bacillus einen geeigneten Nährboden dar, währenddem er dagegen in den Extrakten derselben nicht wuchs.

* * *

Ich teile jetzt den Bericht über meine Versuche mit.

Methodik und angewandte Kultur.

Das Nierenextrakt (wird unten als N bezeichnet) ist nach folgender Methode bereitet worden. Das Tier (Kaninchen) wurde getötet und möglichst viel Blut durch direkten Druck aus den Nieren ausgepresst; nach ausgiebiger Entfernung der Haut wurde der Bauch mit der Bunsenflamme abgesengt und mit einem langen Schnitt in der Mittellinie geöffnet. Die Nieren wurden in sterilisierter Gaze herausgenommen, mit einer sterilen Pincette in neue Gaze übergeführt, von Fett und Kapseln gelöst, mit Sand in einem mit dichtem Baumwollenstoff überzogenen Mörser zerrieben und 2 Stunden lang bei Zimmertemperatur mit $^1/_2$ ‰ Ammoniaklösung (100 Ccm zu 4 Nieren) extrahiert. (Der Sand wurde während 10 Min. im Wärmeschranke bei 200° sterilisiert; der Mörser mit seinem Überzug während 20 Min. in der Autoclave bei 120° behandelt.) Das Extrakt wurde durch doppelte, sterile Gaze filtriert und in sterilen Reagensgläser verteilt. Die Gläser wurden 1—2 Tage im Eisschrank (nicht nothwendig) und danach 3 Tage im Thermostat aufbewahrt. Die Sterilität wurde durch Überimpfung in Bouillon kontrolliert. Beinahe immer blieben wenigstens 80 % der Röhrchen steril.

Das Nierenextrakt ist eine grauröthliche, etwas trübe Flüssigkeit mit breiigem Bodensatz; reagiert schwach alkalisch (nicht mit Phenolphtulein). Die Eiweisskörper der Niere sind zum grössten Teil Nukleoproteide, welche in sehr schwachen Alkalien und Ammoniaklösungen löslich sind. Da eine schwache Ammoniaklösung das Eiweiss verhältnissmässig wenig destruiert, und das Extrakt ohne irgend eine Sterilisation, d. h. aseptisch bereitet wurde, mag dasselbe die Eiweisskörper der Niere möglichst unverändert enthalten.

Wie unten mitgeteilt, wurde die Stammkultur in *Kaninchenserumbouillon* aufbewahrt; dieselbe bestand aus 2 Teilen Serum und 1 Teil Bouillon; (wird unten SB bezeichnet).

Die Bouillon und die Agar, welche ich benutzte, wurden wie gewöhnlich bereitet.

Die Streptokokkenkultur, womit ich gearbeitet habe, stammt aus dem Eiter eines Axillarabscesses (nach einer unbedeutenden Fingerwunde). Sie wurde am 5/3 1901 auf Serumagar gezüchtet, davon in SB übergeführt und fortwährend aufbewahrt. Die Kultur bietet alle Kriterien des Streptokokkus longus pathogenes nach VON LINGELSHEIM[1]) dar.

1. Vermehrung durch Teilung auf einer Achse.

2. Bildung längerer (durchschnittlich über 2—6 gliedriger) Ketten in gewöhnlicher Fleischbouillon bei vorhandener Virulenz.

3. Färbbarkeit nach *Gram*.

4. Keine Verflüssigung der Gelatine bei Züchtung zwischen 16 und 20° C.

5. Mangelhaftes oder fehlendes Wachsthum auf Kartoffel.

In Bouillon und auf Agar typisches Wachsthum.

Die Kultur wirkt deutlich hämolytisch auf eine 2 1/2 % Aufschwemmung rother Kaninchenblutkörperchen in physiologischer Kochsalzlösung. 1 Teil Kultur auf 100 Teile Aufschwemmung gab eine beinahe vollständige Hämolyse. (Die Reagensgläser wurden 1/2 Stunde im Thermostat und danach cirka 12 Stunden im Eisschrank aufbewahrt.)

Beinahe jede Generation der aus der SB-kultur geimpften Nierenextraktkulturen wurde durch Striche auf Agar kontrolliert,

---

[1]) VON LINGELSHEIM: Streptokokkeninfektionen. Beiträge zur exper. Therapie, herausgegeben von v. BEHRING. 1899, Heft 1.

eine Vorsichtsmassregel, welche zufolge der Bereitung des Extraktes ohne Sterilisation getroffen wurde.

Die Infektion wurde ausser in der Versuchsserie B 4 (s. u.) immer intravenös gemacht.

Zu dem unten näher angegebenen Zwecke wurden mit im Nierenextrakt gezüchteten Kulturen viele *Passagen durch Nieren* in der Weise ausgeführt, dass die Nieren eines intravenös geimpften und nach 24—48 Stunden getöteten Kaninchens in sterilisierter Gaze entfernt und in PETRI-Schalen im Thermostat 24 Stunden aufbewahrt wurden. Nachdem die in den Nieren fixierten Bakterien also während dieser Zeit im toten Nierengewebe sich vermehrt hatten, wurden die Nieren mit Sand zerrieben und mit 1/2 ‰ Ammoniaklösung extrahiert; das streptokokkenhaltige Extrakt wurde durch doppelte Gaze filtriert, in Reagensgläser verteilt und im Thermostate 24 Stunden aufbewahrt. Nachdem ich mich überzeugt hatte, dass eine Reinkultur vorlag, züchtete ich dieselbe im Nierenextrakt Generation nach Generation und benutzte die Kulturen zu weiteren Versuchen.

Für die Beobachtung intra vitam von eventuell stattfindenden Bakterienvegetationen in den Nieren und von den daraus erfolgenden anatomischen Veränderungen derselben ist offenbar die bakteriologische, chemische und histologische *Untersuchung des Harnes* von grösster Bedeutung. Ich habe auch dieselbe in einer grossen Zahl der Versuche täglich oder in der Zwischenzeit eines bis einiger Tage ausgeführt. Der Harn wurde mit der Sonde gewonnen. Penis — bei den Weibchen ist die Sondierung sehr schwierig auszuführen — wurde mit in Sublimat befeuchteter Watte umgeben und mit sterilem Wasser ausgespült, wonach ich eine gekochte Silbersonde, mit Paraffinum liquidum angefeuchtet, in die Blase einführte und den Harn in einem sterilisierten Reagensglas auffing. Je 1 Ccm wurde in Bouillon und in Agar gezüchtet und um oberflächliche Kolonien zu erlangen, ein Tropfen auf Agar ausgestrichen. — Ausserdem machte ich in der Mehrzahl der Fälle die HELLER'sche Probe. Da die Eiweissmenge niemals quantitativ messbar war, habe ich in den unten mitgeteilten Tabellen hinsichtlich derselben nur folgende Bezeichnungen angewandt: + = eine sehr deutliche Reaktion; Sp. (Spur) = eine sehr schwache Reaktion; 0 = eine negative Reaktion. Ein — bedeutet, dass keine Untersuchung ausgeführt wurde (in der Mehrzahl der Fälle, weil kein Harn übrig blieb). Eventuell

wurde auch das Sediment untersucht. Da der Harn auch gesunder Tiere nicht ganz selten eine Spur Eiweiss enthält — vielleicht zufolge Beimischung einzelner Tropfen Sperma — müssen solche geringen Eiweissmengen mit Vorsicht beurteilt werden.

Da der Ausscheidung von Bakterien mit dem Harne ein ganz verschiedener Wert beigemessen werden muss, je nachdem Bakterien in erwähnenswerter Menge im Blute kreisen oder nicht, untersuchte ich gleichzeitig mit dem Harne auch *das Blut*. — Dasselbe wurde einer Ohrvene entnommen, nachdem das Ohr rasiert, mit Seife und Wasser gewaschen, mit sterilem Wasser abgespült, mit steriler Watte gerieben, wieder abgespült und mit Watte getrocknet worden war. 5 Tropfen wurden mit der PASTEURpipette auf Agar überführt und ausgestrichen.

Da ich durch *die Sektionen* der Versuchstiere neben anatomischen Veränderungen vor allem die Verteilung der Bakterien im Organismus und besonders den relativen Keimgehalt des Blutes, der parenchymatösen Organe und des Harnes beobachten wollte, musste ich Gewicht darauf legen möglichst grosse Teile der Organe kulturell zu untersuchen, da die Bakterien innerhalb jedes Organes sicherlich sehr ungleichmässig verteilt werden können. Daher wurden die Sektionen in der Mehrzahl der Fälle — wenn anders nicht angegeben wird — nach folgender Methode ausgeführt.

Alle Instrumente wurden gekocht. Das Tier wurde abgehäutet und mit der BUNSENflamme abgesengt; die Brusthöhle geöffnet; je 1 Ccm Herzblut in Bouillon und in Agar gezüchtet und 1 Tropfen auf Agar ausgestrichen. — Der Bauch wurde nach wiederholter Absengung mit einem Schnitte in der Mittellinie von der Symphyse bis 2—3 Cm unterhalb des unteren Leberrandes geöffnet. Vom Harn, aus der Blase mit Pipette entnommen, wurde wie vom Blute je 1 Ccm in Bouillon und Agar gezüchtet. Die Schnittränder wurden mit Haken von einander entfernt und die Nieren, zuerst die rechte, in steriler Gaze herausgenommen. Die Milz wurde mit der Scheere ausgeschnitten; der Bauch wieder abgesengt, und die Leber nach Verlängerung des Schnittes in Gaze herausgeholt. Die Hälfte jeder Niere und geeignete, kleine Stückchen der Milz und der Leber wurden zu eventueller mikroskopischen Untersuchung aufbewahrt. Die übrigen Teile der Organe wurden in sterilen

Mörsern, mit dichtem Baumwollenstoff überzogen, gebracht, mit Sand zerrieben (Sterilisation wie oben mitgeteilt s. S. 7) und während einiger Minuten unter kräftiger Umrührung mit Bouillon extrahiert, die Leber mit 50 Ccm, jede Nierenhälfte und die Milz mit je 10 Ccm.

Die Extrakte wurden durch doppelte Gaze filtriert; von dem Leberfiltrat züchtete ich 10 Ccm, von den übrigen Filtraten je 2½ Ccm in Agar; die Leberextraktagar wurde zu 5, die Nieren- und Milzextraktagar zu je 2 Platten ausgegossen; die Reste der Filtrate verteilte ich in sterile Reagensgläser.

Die Zahl der Kolonien in den Agarplatten (Z) wurden nach 2 Tagen gezählt, event. mit WOLFHÜGEL's Apparat. Danach berechnete ich die Zahl der Bakterien per 1 Gm Organ (X) nach der durchschnittlichen Schwere des Organs (S), der Zahl Ccm Extraktionsflüssigkeit (E) und der Zahl Ccm zu Agarplatten gegossenen Filtrates (F), nach der Formel:

$$X = \frac{\frac{Z}{F}}{S \frac{}{E}} = \frac{Z \, . \, E}{S \, . \, F}$$

Die Schwere der Leber = 80 Gm (nach Entfernung eines Stückchens zur mikroskopischen Untersuchung).
» » » Milz = 0,5 Gm (nach Entf. etc.)
» » » einen Hälfte der Niere = 4 Gm.

Wenn in den Agarplatten von jedem Organ 1000 Bakterien vorhanden sind, enthält also nach der Formel:

$$1 \text{ Gm Leber: } \frac{1000 \, . \, 50}{80 \, . \, 10} = \frac{1000}{16} = \frac{Z}{16}$$

$$1 \text{ Gm Milz: } \frac{1000 \, . \, 10}{0{,}5 \, . \, 2{,}5} = 1000 \times 8 = Z \times 8.$$

$$1 \text{ Gm r. und l. Niere: } \frac{1000 \, . \, 10}{4 \, . \, 2{,}5} = 1000 = Z \times 1$$

Zwar ist die Berechnung wenig exakt, besonders hinsichtlich der Leber, aus welcher eine verhältnissmässig grosse Menge Flüssigkeit bei der Extraktion ausgepresst wird, aber da in

allen den als Beweise einer Lokalisation in den Nieren unten angeführten Fällen, der Unterschied im Bakteriengehalt zwischen diesen und der Leber ein sehr grosser ist, dürfte man von dem Fehler absehen können.

Die für die Milz häufig vorkommende Ziffer 0 kann offenbar zu niedrig sein; aber auch dieser Fehler ist, wie aus den Tabellen über die Versuche hervorgeht, ohne Bedeutung.

Die *Untersuchung der Kulturen* von den Harn-, Blut- und Organproben war meistens sehr leicht. Nach einiger Übung brauchte ich nur Objektträgerpräparate aus den flüssigen Kulturen anzufertigen und die Agarplatten makro- und mikroskopisch durchzumustern. Zwar kamen Verunreinigungen in den Kulturen sowohl bei den Harn- und Blutuntersuchungen wie bei den Sektionen ziemlich oft vor, meistens konnten sie aber schon auf Grund ihrer Zahl und Lage ausser Betracht gelassen werden. Dass ich in vielen zweifelhaften Fällen die Platten nach den gewöhnlichen Methoden genauer untersuchte, brauche ich kaum hervorzuheben.

Mikroskopische Untersuchung wurde in einer verhältnissmässig geringen Zahl der Fälle ausgeführt, hauptsächlich um die makroskopisch-anatomischen Beobachtungen, bez. die Resultate der bakteriologischen Organuntersuchungen zu kontrollieren. Die feineren histologischen Veränderungen kamen nicht in Betracht.

Methoden: Formalin- und Alcohol-fixieren; Celloidineinbettung; Färben mit Hämatoxylin-Eosin und event. mit GRAM-WEIGERT.

Tierversuche.

(Versuchstiere: nur Kaninchen.)

A. Kontrollversuche.

Zuerst musste ich durch Kotrollversuche feststellen, dass der Streptokokkus, mit dem ich zu arbeiten wählte, nicht an sich spezifische, für die Nieren pathogene Eigenschaften besass. Zu diesem Zwecke, also um den Verlauf der Infektion mit der in gewöhnlichen Nährsubstraten, Serumbouillon und Bouillon, gezüchteten Kultur und besonders die Rolle der einzelnen Organe bei derselben zu erforschen, stellte ich zahlreiche Versuche an.

Da aber die Stammkultur in SB im Vergleich mit den Nierenextraktkulturen, mit denen ich die unten mitgeteilten positiven Resultate erhielt, eine ziemlich hohe Virulenz von Anfang an besass und immerfort behielt, musste sie zum Virulenzgrade der N-kulturen abgeschwächt werden, ehe die Kontrolle als vollgültig angesehen werden konnte.

Die gewünschte Virulenz (s. jedoch S. 21) wurde endlich bei einer aus der SB-kultur geimpften Bouillonkultur erhalten, welche teils ohne Umzüchtung während längerer Zeit im Thermostat aufbewahrt, teils 2 mal zu 50° C. während 10 bez. 15 Min. erhitzt worden war. Vorher hatte ich aber ohne gewünschtes Resultat viele Versuche gemacht, die Virulenz abzuschwächen. Da viele von den Resultaten mit den dabei erhaltenen Kulturen von gewissem Interesse sind, teile ich mehrere Serien Kontrollversuche mit.

Bei der Ausführung der Kontrollversuche musste ich aber von vornherein eine andere sehr wichtige Frage in Betracht ziehen, und zwar diese: Kann das von mir als Nährboden angewandte Nierenextrakt an sich den Verlauf der Infektion einigermassen beeinflussen?

Nach den Untersuchungen von TIGERSTEDT und BERGMAN[1]) muss man vermuten, dass die intravenöse Injektion von 2 Ccm Extrakt (die in meinen Versuchen gewöhnliche Dosis) durch Wirkung auf die peripheren Gefässcentren eine innerhalb kurzer Zeit (20 Min.) vorübergehende Steigerung des Blutdruckes hervorruft. Man dürfte jedoch keinen Grund anzunehmen haben, dass diese Drucksteigerung die Verteilung der Bakterien zwischen den verschiedenen Organen oder sonst den Verlauf der Infektion in irgend einer für meine Untersuchung wichtigen Hinsicht beeinflusst.

Viel wichtiger ist die Frage, ob das intravenös injicierte Nierenextrakt die Nieren des geimpften Tieres schädigen und in dieser Weise ein *locus minoris resistentiae* hervorrufen kann.

Ich habe indessen, wie ich unten an den bezüglichen Stellen weiter hervorheben werde, genügend dargethan, dass die Lokalisation der Streptokokken in den Nieren, welche ich nach Kultur des Coccus in Nieren und Nierenextrakt hervorgerufen habe, nicht durch die Einwirkung des injicierten Nierenextrak-

[1]) TIGERSTEDT und BERRGMAN: Skandinav. Arch. f. Physiol. Bd VIII, 1898.

tes verursacht worden ist. Einerseits habe ich bei den Kontrollversuchen in vielen Fällen den angewandten Serumbouillon- und Bouillonkulturen steriles Nierenextrakt beigemischt, anderseits rief ich in der Versuchsserie C (s. 45) eine Lokalisation in den Nieren hervor, ohne irgend ein Nierenextrakt einzuspritzen. Ich habe schon desshalb keinen Grund auf die während der letzten Jahre erschienenen Arbeiten näher einzugehen, welche über durch Injektion von Nierensubstanz oder damit mehr oder weniger vergleichbare Eingriffe hervorgerufene Nephrotoxinbildung berichten. Ich weise auf die Untersuchungen von LINDEMANN[1]), NÉFÉDIEFF,[2]) BIERRY,[3]) CASTAIGNE et RATHERY[4]), ASCOLI und FIGARI[5]) hin und will noch nur hinzufügen, dass die Nierenveränderungen, welche einige von diesen Forschern hervorgerufen haben, teils direkt nach Injektion von Nierensubstanz (v. a. CASTAIGNE et RATHERY), teils durch den Einfluss von Autonephrotoxine (NÉFÉDIEFF, ASCOLI und FIGARI) jedoch unter gewissen Bedingungen auftraten, welche in meinen Versuchen nicht vorhanden waren. Die Hetero- und Iso-nephrotoxinen bieten für meine Untersuchung kein direktes Interesse dar.

1. Versuche mit Serum-Bouillon-kulturen.

(Die Kulturen werden SB 1, SB 2 etc. bezeichnet.)

Zunächst führte ich mit den 1.—11. Generationen der Stammkultur einige Versuche aus; später prüfte ich die Eigenschaften derselben auch nach ungefähr 3, 6 und 8 Monaten. In der Mehrzahl der Fälle wurden 2—3 Ccm steriles Nierenextrakt der Kultur beigemischt. Sämtliche Versuche habe ich in der Tab. I zusammengestellt.

[1]) LINDEMANN: Annal. de l'Inst PASTEUR T. XIV 1900 und Centralbl. f. allg. Path. 1900.
[2]) NÉFÉDIEFF: Annal. de l'Inst PASTEUR T. XV 1901.
[3]) BIERRY: C. R. d. l'Acad. de science 1901, N:o 18 und C. R. Biologie 1902, N:o 26.
[4]) CASTAIGNE et RATHERY: C. R. Biologie 1902, N:o 17.
[5]) ASCOLI und FIGARI: Berl. klin. Wochenschrift 1902, N:o 24 und 27.

Tabelle I.

No	Kultur.	Dat.	Gestorben nach	Streptokokken in Agarkulturen von 1 Ccm Blut und von Stückchen von Leber, Milz und Nieren[1]).	Streptokokken in Agarkulturen von 1 Ccm Harn.	Eiweiss.	Cyl.
1	2 Ccm SB 2	9. 3. 01	22 Stund.	Zahlreiche	Zahlreiche	—	—
2	2 Ccm SB 1 + 2 Ccm N	8. 3. 01	3 Tagen	»	»	—	—
3	2 Ccm SB 3	10. 3. 01	18 Stund.	»	»	—	—
4	1½ Ccm SB 7 + 2 Ccm N	17. 3. 01	26–28 Stund.		»	Spur	—
5	½ Ccm SB 8 + 2 Ccm N	19. 3. 01	4 Tagen		2 Colonien	—	—
6	½ Ccm SB 10 u. 11 .	22. 3. 01	10½ »	»	Zahlreiche	0	—
7	½ Ccm SB 10 u. 11 .	22. 3. 01	7½ »	»	0	Sp.	—
8	2 Ccm SB 27 + 3 Ccm N	21. 6. 01	1½ »	»	Zahlreiche	Sp.	—
9	2 Ccm SB 27 + 3 Ccm N	21. 6. 01	4 »	»	0	+	+ ?
10	1 Ccm SB 37 + 2 Ccm N	17. 9. 01	8 »		Zahlreiche	Sp.	—
11	2 Ccm SB 45 + 2 Ccm N	29.11.01	4 »	»	»	—	—
12	2 Ccm SB 45 + 2 Ccm N	29.11.01	2 »		»	+	+

Makroskopisch-anatomische Veränderungen: Trübe Schwellung der parenchymatösen Organe; sonst nichts Bemerkenswertes.

Fall 12 mikroskopisch untersucht: In beiden Nieren hie und da kleine nekrotischen Herde, um eine Kapillare oder ein Harnkanälchen herum, am zahlreichsten in den Pyramiden. Ziemlich zahlreichen Kapillare und auch, besonders in den Pyramiden, Harnkanälchen mit Streptokokken überfüllt; die nekrotischen Herde von zahllosen Streptokokken durchsetzt.

In der Milz und der Leber keine ausgeprägten histologischen Veränderungen. Massen von Streptokokken; in der Milz zwischen den Zellen und innerhalb derselben diffus verteilt; in der Leber hie und da Kapillaren ausfüllend.

---

[1]) In diesen Versuchen wurden nur kleine Stückchen von den Organen bakteriologisch untersucht, und zwar wurden sie teils in Bouillon, teils in Agar gezüchtet. Um die Agarkulturen herzustellen, zerrieb ich mit einem sterilen Glasstäbchen die ausgeschnittenen Stückchen in einigen Ccm Bouillon.

Aus der Tabelle I geht hervor:

1) 2 Ccm SB-kultur, mit 2—3 Ccm steriles Nierenextrakt gemischt, *tötete ein Kaninchen nach 18 Stunden — 4 Tagen.* Nach beinahe 9 Monaten (die 45. Generation) wurde keine erwähnenswerte Verminderung der Virulenz bemerkt.

2) *In sämtlichen Fällen wurden reichliche Kulturen aus Blut, Leber, Milz und Nieren erhalten.*

3) Wenigstens eine *Spur von Eiweiss* wurde *in einer* grossen *Mehrzahl* der untersuchten *Fälle* konstatiert; Cylinder dagegen nur 1 (2?) mal.

4) *Streptokokken im Harne:* reichlich in 9 Fällen; in 1 Falle nur 2 Kolonien; *in 2 Fällen keine.*

In einem von den letztgenannten Fällen (Vers. 7) waren die Harnproben auch nach 14 bezw. 36 Stunden. 4 und 7 Tagen steril, obgleich das Blut gleichzeitig reichliche Kultur gab.

In 4 Fällen (8, 10, 11, 12) wurden die *Streptokokken schon nach 24 Stunden im Harne nachgewiesen.*

Aus den Harnuntersuchungen scheint also hervorzugehen, dass *die Streptokokken, auch bei tötlichen Infektionen, nicht immer,* wenn auch in der Mehrzahl der Fälle, *durch die Nieren ausgeschieden werden. Eiweiss war meistens nur spurenweise vorhanden.*

In diesem Zusammenhang sei auch erwähnt, dass in 5 Fällen (6, 7, 8, 9, 10) ½—1 Ccm Galle bei der Sektion in Agar gezüchtet wurde, immer mit negativem Resultate: *die Streptokokken gingen auch bei tötlichen Infektionen nicht in die Galle über.*

2. Versuche mit aus der Stammkultur geimpften Bouillonkulturen.

Aus der Generation 46 in Serumbouillon wurde in Bouillon geimpft; tägliche oder fast tägliche Umzüchtung.

Die Kulturen werden B 1, B 2 etc. bezeichnet.

Die mit denselben ausgeführten Versuchen sind in Tab. II zusammengestellt worden. In sämtlichen Fällen wurden 2 Ccm steriles Nierenextrakt mit der Kultur injiciert.

Tabelle II.

N:o	Kultur.	Dat.	Gestorben nach	Anzahl Streptokokken in 1 Gm (Ccm).						Eiweiss.	Cyl.
				Blut.	Leber.	Milz.	R. Niere.	L. Niere.	Harn.		
13	2 Ccm B 1 + 2 Ccm N .	4. 12. 01	12 Tagen	6	25	1000	1	11	0[1])	—	—
14	2 Ccm B 3 + 2 Ccm N . .	11. 12. 01	6 »	Zahllose	Zahllose	Zahllose	Zahllose	Zahllose	Zahllose	—	—
15	2 Ccm B 3 + 2 Ccm N . .	11. 12. 01	4 »	»	»	»	»	»	»	—	—
16	2 Ccm B 6 + 2 Ccm N . .	17. 12. 01	4	»	»	»	»	»	»	—	—
17	2 Ccm B 10 + 2 Ccm N .	21. 12. 01	4 » ✝	»	»		»	»	»	+	+
			Getötet nach								
18	2 Ccm B 1 + 2 Ccm N .	4. 12. 01	1 Tag	Zahllose	Zahllose	Zahllose	Zahllose	Zahllose	0	—	—
19	2 Ccm B 3 + 2 Ccm N .	11. 12. 01	1 »	»	»		»	»	Zahllose	Spur	0
20	2 Ccm B 3 + 2 Ccm N .	11. 12. 01	2 Tagen	»	»	»	»	»	Zahlreiche	—	—

[1]) In dem mit der Sonde gewonnenen Harne wurden zahlreiche Streptokokken schon nach 24 Stunden konstatiert.

Makroskopisch-anatomische Veränderungen: Trübe Schwellung der parenchymatösen Organe. Ausserdem bei Kaninchen 16 zahlreiche bis Stecknadelkopf-grosse abscessähnliche Herde im Myokard.

Mikroskopische Untersuchung:

Fall 16. Die Herde im Myokard bestanden aus zahllosen Streptokokken, von nekrotischem Gewebe umgeben; meistens nur geringe Rundzelleninfiltration.

Fall 17. Ergebnisse wie im Fall 12 (s. S. 15).

Aus der Tabelle II geht hervor:

1) *Die Virulenz wurde bei Impfung aus SB in der Bouillon* und bei wiederholter Impfung in diesem Substrat (bis zu 10 Generationen) *nur wenig abgeschwächt.*

2) In 7 von 8 Fällen wurden *reichliche Kulturen aus dem Blute und sämtlichen Organen erhalten*, auch bei Tieren, die 1 bez. 2 Tage nach der Infektion getötet wurden; in 1 Falle (13) waren besonders die Nieren bakterienreich.

3) Streptokokken konnten in einem Falle (18) im Harne nicht nachgewiesen werden (was von geringer Bedeutung ist, da das Tier schon nach 24 Stunden getötet, und der Harn nur bei der Sektion untersucht wurde).

Tab

N:o	Kulur.	Dat.	Anzahl Strept			
			Getotet nach	Blut.	Leber.	Milz
	a.					
21	2 Ccm B 15	11. 1. 02	2 Tag.	Zahllose	Zahllose	Zahll
22	2 Ccm B 15	10. 1 02	4 »	»	»	»
23	2 Ccm B 15 + 2 Ccm N	10. 1. 02	4 »	1500	?	24
24	2 Ccm B 15	10. 1 02	39 »	+ [1]		—
			Gestorben nach			
25	2 Ccm B 15	11. 1. 02	1 1/2 Tag.	Zahllose	Zahllose	Zahll
26	2 Ccm B 15 + 2 Ccm N	11. 1. 02	6 »	Zahlreiche	Zahlreiche	Zahlre
27	2 Ccm B 15 + 2 Ccm N	10. 1. 02	3 »	Zahllose	Zahllose	Zahll
	b.					
28	2 Ccm B 5	17. 1. 02	2 »	»	»	»
29	2 Ccm B 5	17. 1. 02	7 »	Zahlreiche	»	»

[1]) In Bouillonkultur von 1 Ccm.

Bei den Harnuntersuchungen intra vitam wurden *Streptokokken* im Harn konstatiert:

nach 24 Stunden in 4 Fällen (13, 14, 15, 19);
» 48 » » 2 » (16, 17. Harn nach 24 St. steril.).

Das Blut enthielt gleichzeitig in sämtlichen Fällen Streptokokken.

3. Versuche mit Bouillonkulturen während längerer Zeit im Thermostate aufbewahrt.

a) Die Kultur B 13 aus SB 46 wurde vom 24/12—30/12 1901, und die dann geimpfte Kultur B 14 bis 9/1 1902 im Thermostate aufbewahrt; am letztgenannten Tage züchtete ich die Kultur B 15.

b) Die Kultur B 4 aus SB 46 blieb im Thermostate 11/12 1901—15/1 1902; dann wurde die Kultur B 5 gezüchtet.

Eine Zusammenstellung der Versuche, welche mit den Kulturen B 15 und B 5 ausgeführt wurden, findet sich in der Tab. III; wie aus derselben hervorgeht, wurden in 3 Fällen 2 Ccm steriles Nierenextrakt mit der Kultur eingespritzt.

ken in 1 Gm (Ccm)					Makroskopisch-anatomische Veränderungen.
iere.	L. Niere.	Harn.	Eiweiss.	Cyl.	
eiche	Zahlreiche	1800	Spur.	—	Zahllose abscessähnliche Herde im Myocard. Sonst nur trübe Schwellung.
elne	Einzelne	Verunrein.	—	—	Leichte trübe Schwellung.
	»	0	0	—	Nichts Bemerkenswertes.
	—	0	—	—	Abgemagert. Sonst nichts Bemerkenswertes.
llose	Zahllose	Verunrein.	+	+	Trübe Schwellung.
eiche	Zahlreiche	Zahlreiche	+	—	Zahllose abscessähnliche Herde im Myokard: Pericarditis fibrino-purulenta. Sonst nur trübe Schwellung.
llose	Zahllose	Zahllose	+	+	Abscessähnliche Herde im Myokard. Sonst nur trübe Schwellung.
	»	»	+	—	Dito Dito
	»	»	+	—	Dito Dito.

Mikroskopische Untersuchung:
Fall 21 und 28: Herde im Myokard wie im Falle 16 (s. S. 18).

Aus der Tabelle III geht hervor:

1) *In 5 von 9 Fällen fanden sich zahlreiche nekrotische Herde im Myokard; sonst keine bemerkenswerten anatomischen Veränderungen.* (In 3 Fällen wurde mit der Kultur kein Nierenextrakt injiciert: diesem kann daher keine Bedeutung (Emboli) beigemessen werden.)

2) *Die Virulenz war wechselnd;* durchschnittlich fortwährend *nur wenig abgeschwächt.* (Vielleicht muss bei der Beurteilung der Virulenz eine eventuell verschiedene lokale Resistenz des Myokards mit in Betracht gezogen werden.)

3) *In der Mehrzahl der Fälle wurden zahlreiche bis zahllose Streptokokken in allen Organen gefunden: in 2 jedoch nur wenige in den Nieren* (22, 23[1]). In einem von den letztgenannten Fällen (23) war 2 Ccm steriles Nierenextrakt mit der Kultur injiciert worden.

4) Eiweiss wurde im Harne in vielen, nicht aber in allen Fällen nachgewiesen; in 2 Fällen auch Cylinder.

5) *Streptokokken im Harne fehlten in 2 Fällen* und zwar im Falle 23, wo wenigstens die eine Niere nur wenige Streptokokken enthielt[2], und im Falle 24, wo die Nieren nicht untersucht wurden. (Im Versuche 23 wurde der Harn nur bei der Sektion untersucht; im Versuche 24 nach 1, 2, 5 und 39 Tagen.)

Übrigens geht aus den Harnuntersuchungen intra vitam hervor:

1) *Streptokokken wurden im Harne nach 24 St. in 4 Fällen* (28, 27. 26, 25) *gefunden*, in 1 (29) vermisst.

2) Eiweiss und Cylinder in 3 Fällen (27, 25, 26) schon nach 24 St.

4. Versuche mit Bouillonkulturen, während längerer Zeit im Thermostate aufbewahrt und 2 mal bis 50° C. erhitzt.

Die Kultur B 9 aus SB 46 wurde im Thermostat vom $^{20}/_{12}$ 1901—$^{15}/_{1}$ 1902 aufbewahrt; dann züchtete ich die Kultur

[1]) Das Resultat der Untersuchung betreffs der Sektion der rechten Niere jedoch unsicher.

[2]) Im Falle 22, wo der Keimgehalt der Nieren ebenfalls gering war, wurden die Harnproben leider verunreinigt.

B 10, und erhitzte sie am folgenden Tage während 10 Min. bis 50° C.; die Kultur B 17 ($^{7}/_{2}$ 1902) erhitzte ich während 15 Min. bis 50° C.; die Kultur B 24 wurde $^{16}/_{3}$ 1902 gezüchtet, später tägliche Umzüchtung.

Die Virulenz dieser Kulturen (s. unten) mag so abgeschwächt gewesen sein, dass die Kontrolle, welche die mit denselben ausgeführten Versuche betreffs der pathogenen Eigenschaften derselben darbieten, als hinreichend angesehen werden kann. Die Versuche sind in der Tabelle IV (s. f. S.) zusammengestellt worden.

In 5 von den 10 Versuchen wurden 2 Ccm steriles Nierenextrakt den Kulturen beigemischt.

Makroskopische Beobachtungen der in der Tab. IV zusammengestellten Versuche:

Bei dem Kaninchen 39 waren in den Ellenbogen- und Kniegelenken kolossale purulente Exsudate (mit reichlichem Streptokokkengehalt) vorhanden. — In den übrigen Fällen nichts Bemerkenswertes.

Mikroskopische Untersuchung:

Fall 30. In den Nieren, der Milz und der Leber *keine erwähnenswerten, histologischen Veränderungen;* Streptokokken konnten nicht nachgewiesen werden.

Fall 33. Dito.

Aus der Tabelle IV (s. f. S.) geht hervor:

1) *Die Virulenz war sehr schwach:* Die Versuche 34, 35, 36, 37 und 39 dürften zur Annahme einer individuell herabgesetzten Resistenz bei dem Versuchstier 38 berechtigen. Bei dem Kaninchen 39, wo die Virulenz allerdings sehr schwach war, dürfte der Tod von den Arthritiden verursacht sein. — Obgleich ich es nicht in Abrede stellen kann, dass auch in diesen Versuchen die Virulenz noch etwas höher war, als in den unten erwähnten positiven Versuchen mit Nierenextraktkulturen, scheint mir die Differenz, wie schon hervorgehoben wurde, zu gering gewesen zu sein, um eine Rolle spielen zu können.

2) *Die Nieren enthielten im Vergleich mit der Milz und der Leber nur wenige Bakterien* — so auch in den Fällen, wo zugleich mit der Kultur steriles Nierenextrakt injiciert wurde. Das gegenseitige Verhältnis des Blutes, der Leber und der Milz, den Keimgehalt betreffend, war ein so wechselndes, dass nichts anderes daraus zu schliessen ist, als dass *die Milz viel bakterienreicher als die Leber war.*

Tabelle IV.

N:o	Kultur.	Dat.	Getötet nach	Anzahl Streptokokken in 1 Gm (Ccm)						Eiweiss.	Cyl.
				Blut.	Leber.	Milz.	R. Niere.	L. Niere.	Harn.		
30	2 Ccm B 30 + 2 Ccm N	23. 3. 02	1 Tag.	150	180	1470	25	14	0	—	—
31	2 Ccm B 31	24. 3 02	1 »	2700	240	1460	1	3	+ [1])	—	—
32	2 Ccm B 24	17. 3 02	2 »	490	65	1740	9	8	0	0	—
33	2 Ccm B 27 + 2 Ccm N .	20. 3 02	2 »	3000 3500	120	486	34	24	0	0	—
34	2 Ccm B 28 + 2 Ccm N .	21. 3. 02	6 »	0	0	0	0	0	0	0	—
35	2 Ccm B 31	25. 3. 02	6 »	0	0	0	0	0	0	0	—
36	2 Ccm B 29 + 2 Ccm N .	22. 3. 02	10	0	0	0	0	0	0	—	—
37	2 Ccm B 31	24. 3. 02	12 »	0	0	0	0	0	0	—	—
			Gestorben nach								
38	2 Ccm B 27 + 2 Ccm N .	20. 3. 02	6½ Tag.	Zahllose	Zahllose	Zahllose	Zahllose	Zahllose	Zahllose	—	—
39	2 Ccm B 24	17. 3. 02	32 »	Einzelne [2])	0 [3])	0 [3])	0 [3])	0 [3])	0	0	—

[1]) In einer Agarplatte von $1/2$ Ccm : 0; in Strichen auf Agar von einem Tropfen : 0; in Bouillonkultur von $1/2$ Ccm : +. (Verunreinigung?)

[2]) In Strichen auf Agar von 1 Tropf. : 0; in Bouillonkultur von 5—6 Tropf.: +.

[3]) Aus den Organen nur Strichkulturen mit einem groben Platinadrahte.

3) *Eiweiss wurde niemals gefunden* (5 von 10 Fällen untersucht).

4) Im Harne wurden Streptokokken nur 2 mal nachgewiesen, und zwar im Versuche 38, wo das Tier nach $6^1/_2$ Tagen starb, und im Versuche 31, wo jedoch eine Verunreinigung kaum ausgeschlossen werden kann. In sämtlichen übrigen Fällen war *der Harn steril, während das Blut in 4 Fällen Streptokokken enthielt.*

Sondeuntersuchung wurde nur im Versuche 38 ausgeführt. Der Harn war steril nach 1, 2 und 5 Tagen; die gleichzeitigen Blutproben ergaben reichliches Wachsthum.

Ergebnisse sämtlicher Kontrollversuche.

1) *Die angewandte Streptokokkenkultur zeigte in keinem von den untersuchten Virulenzgraden eine Tendenz, sich überwiegend in den Nieren zu lokalisieren.* Entweder enthielten die Nieren per Gm viel weniger Streptokokken als die Milz und die Leber, oder waren alle Organe reichlich infiziert, oder alle steril.

2) *Das mit der Kultur injicierte Nierenextrakt beeinflusste nicht bemerkbar die Verteilung der Streptokokken innerhalb des infizierten Organismus.*

3) *In keinem Falle fanden sich bemerkenswerte inflammatorische Veränderungen in den Nieren*, in vielen dagegen makroskopisch wahrnehmbare nekrotische Herde im Myokard.

4) Streptokokken konnten auch bei tötenden Infektionen nicht immer im Harne nachgewiesen werden. *Der Harn war* in vielen Fällen steril, auch wenn das Blut bakterienhaltig war, *niemals* aber *streptokokkenhaltig, ohne dass auch das Blut Streptokokken enthielt.*

B. Versuche mit Nierenextraktkulturen.

Aus der ursprünglichen Serumbouillonkultur (SB 1) wurde in Nierenextrakt übergeimpft, und diese Kultur (N 1) Generation nach Generation (N 1, N 2, N 3 u. s. w.) täglich oder beinahe täglich umzüchtet.

Das Nierenextrakt zeigte sich aber zuerst als ein wenig geeigneter Nährboden, indem das Wachsthum sehr spärlich blieb; in jedem Gesichtsfeld des Objektträgerpräparates waren nur vereinzelte oder sogar keine Ketten vorhanden.

Die Fähigkeit der Bakterien sich in vitro an das Nierenextrakt anzupassen schien mir eine nothwendige Voraussetzung des positiven Resultates der Tierexperimente — d. h. Lokalisation ausschliesslich oder hauptsächlich in den Nieren — zu sein. Daher stellte ich nur einzelne Versuche an, in dem Gedanken, dass durch wiederholte Umzüchtung die Anpassung und damit reichlicheres Wachsthum allmählich erreicht werden sollte. Aber das Gegenteil geschah; das Wachsthum wurde allmählich mehr und mehr vermindert, bis die Kultur bei der 28. Generation nicht mehr gelang.

1. Versuche mit direkt aus der Stammkultur geimpften Nierenextraktkulturen.

Einer unbedeutenden Verbesserung des Wachsthums zufolge wurden jedoch 3 Kaninchen (40, 41 und 42) mit je 2 Ccm der 11. und 12. Generation der genannten Nierenextraktkulturen intravenös infiziert. Ausserdem wurde ein Tier (43) mit den letzten Generationen, und zwar mit 4 Ccm N 27 und N 28 geimpft.

In den Versuchen 40, 41 und 43 führte ich Harn- und Blutuntersuchungen intra vitam aus. Ergebnisse derselben:

Versuch 40. Bei wiederholten Untersuchungen während 30 Tage niemals Streptokokken, niemals Eiweiss im Harne. (Das Tier lebte viele Monate völlig gesund.)

Versuch 41. Während 5 Tage niemals Streptokokken, niemals Eiweiss.

Versuch 43. Nach 24 und 48 St. keine Streptokokken, kein Eiweiss.

Die Sektionsresultate bei den Versuchen 41, 42 und 43 sind in der Tab. V zusammengestellt worden.

Tabelle V.

N:o	Getötet nach	Anzahl Strept. in Agarkult. von						Strept. in Bouillonkult. von				Strept. in Nierenextra[kt]kult. von	
		1 Ccm Blut	Leber.	Milz.	R. Niere.	L. Niere.	1 Ccm Harn.	Leber.	Milz.	R. Niere.	L. Niere.	R. Niere.	L. Nie[re.]
41	5 Tagen	0	0	0	3	0	0	0	0	+	+	0	0
42	3 ›	0	100	20	15	20	0	+	0	+	+	?	-
43	3 ›	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	÷

Von den Organen wurden kleine Stückchen in Agar und Bouillon, von den Nieren auch in Nierenextrakt übergeführt (s. Note S. 15). Besonders da die Technik in diesen Versuchen sehr unzuverlässich ist, wird die Andeutung einer Lokalisation in den Nieren, die aus den Fällen 41 und 43 hervorgeht, mit der grössten Reserve angeführt.

Streptokokken wurden bei diesen Versuchen niemals im Harne angetroffen.

Später führte ich 16 Versuche mit einer aus der 37. Generation der Stammkultur geimpften Nierenextraktkultur aus. Das Wachstum der Streptokokken im Nierenextrakte blieb, wie ich erwarten musste, auch jetzt sehr spärlich; im ganzen erreichte ich nur 14 Generationen. Die Mehrzahl der Versuche wurden mit den 10.—13. Generationen angestellt.

Ausser im Falle 58 (s. u.) machte ich die Sektionen nach der S. 10 beschriebenen Methode. Sämtliche Versuche sind in der Tabelle VI (s. f. S.) zusammengestellt worden.

Aus der Tabelle VI geht hervor:

1) *Die Nierenextraktkultur war wenig virulent.* 2 Tiere starben nach 11 Tagen; anderseits blieben aber alle die beschickten Platten in 6 Fällen, nach bezw. 16, 12, 11, 11, 6 und 4 Tagen, steril.

2) In einem Falle (45) war die linke Niere bemerkenswert bakterienreich. In sämtlichen übrigen Fällen *zeigte der Keimgehalt der verschiedenen Organe keine erwähnenswerte Abweichung von dem normalen Infektionsverlauf* (wie er durch die Kontrollversuche festgestellt worden ist.)

In 11 Fällen (48, 49, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58 und 59) untersuchte ich den Harn wiederholentlich intra vitam. Die Ergebnisse sämtlicher Harnuntersuchungen zeigen, dass wenigstens in 3 Fällen (52, 56 und 57) Eiweiss (in sehr geringer Menge) und Cylinder, im Falle 57 auch Streptokokken, durch die Nieren ausgeschieden wurden. Ausserdem wurden Streptokokken auch im Falle 58 im Harne nachgewiesen. Sowohl die Albuminurie wie die Streptokokkurie dauerte nur wenige Tage. Indessen müssen diese Befunde als Zeichen einer allgemeinen Infektion des Tieres gedeutet werden, und ich lasse daher die Einzelheiten betreffs dieser Untersuchungen weg.

Tabelle VI.

N:o	Kultur.	Dat.	Getötet nach	Anzahl Streptokokken in 1 Gm (1 Ccm).						Eiweiss.	Cyl.
				Blut.	Leber.	Milz.	R. Niere	L. Niere	Harn.		
44	2 Ccm N 11 aus SB 37 . .	19. 10. 01	½ Tag	2	2	0	0	1	0	+	0
45	2 › N 11 › › . .	18. 10. 01	1 ›	270	70	180	2	1140	0	Spur.	0
46	2 › N 11 › › › . .	17. 10. 01	1 ›	9	2	12	1	2	0	—	—
47	2 › N 11 › › › . .	10. 10. 01	2 ›	17	?	300	2	12		—	—
48	2 › N 10 › › . .	7. 10. 01	4 ›	300	Zahlreiche	6000	60	16	0	0	
49	2 › N 11 › › . .	5. 10. 01	4 ›	0	0	0	0	0	0	0	
50	2 › N 11 › . .	10. 10. 01	5 ›	10	3	6	7	6	0	Sp.	0
51	2 › N 2 › › . .	19. 9. 01	6 ›	0	0	0	0	0	0	Sp	0
52	2 › N 11 › › › . .	10. 10. 01	7 ›	10	15	240	0	1	0	0	—
53	2 › N 12 › › . .	5. 10. 01	9 ›	260	70	900	10	13	0	+	0
54	2 › N 5 › › . .	24. 9. 01	11 ›	0	0	0	0	0	0	0	
55	2 › N 4 › › › . .	21. 9. 01	11 ›	0	0	0	0	0	0	—	—
56	2 N 7 › › . .	28. 9. 01	12 ›	0	0	0	0	0	0	0	0
57	2 › N 3 › › › . .	20. 9. 01	16 ›	0	0	0	0	0	0	Sp.?	0
			Gestorben nach								
58[1])	2 Ccm N 1 aus SB 37 .	18. 9. 01	11 Tag.	40—50	Zahlreiche	Zahlreiche	0	1	0	Sp.	0
59	2 › N 13 › › › .	7. 10. 01	11 ›	Zahllose	Zahllose	Zahllose	Zahllose	Zahllose	Verunreinigt.	+	

[1]) Von den Organen wurden kleine Stuckchen ausgeschnitten und in Agar und Bouillon gezuchtet.

Aus den Versuchen, welche mit den direkt im Nierenextrakt gezüchteten Kulturen ausgeführt worden sind, geht also hervor:

1) *dass das Nierenextrakt die Virulenz des Streptokokkus beträchtlich abschwächte, ohne ihm besondere Pathogenität für die Nieren mitzuteilen;*

2) *dass dasselbe die Verteilung der Streptokokken innerhalb des infizierten Organismus nicht bemerkbar beeinflusste.*

3) dass die Streptokokken nur ausnahmsweise und vorübergehend durch die Nieren ausgeschieden wurden.

* * *

Um zu erforschen, ob die Reaktion des Nierenextraktes die Fähigkeit des Streptokokkes in demselben zu waehsen beeinflusste, impfte ich aus der 42. Generation in Serumbouillon (SB 42) in gewöhnliches, d. h. schwach alkalisches, in durch Essigsäure teils neutralisiertes, teils schwach angesäuertes Nierenextrakt über. In sämtlichen Substraten blieb aber das Wachstum sehr spärlich. Mit den alkalischen Kulturen führte ich dann Passagen durch Nieren nach der oben (s. S. 9) beschriebenen Methode aus, in der Hoffnung auf diesem Wege die gewünschte Anpassung hervorzurufen. Zunächst schien der Versuch indessen nicht gelingen zu wollen. Nach 1 Passage blieb das Wachstum ständig kümmerlich.

Nachdem aber die Kultur noch eine Passage gemacht hatte, wuchs sie sehr reichlich und nicht nur in dem Extrakte, welches aus der infizierten und während 24 Stunden im Thermostate aufbewahrten Niere bereitet wurde, sondern auch bei Impfung im sterilen Nierenextrakte Generation nach Generation, ohne dass überhaupt irgend eine Verminderung des Wachstums beobachtet werden konnte. Morphologisch und kulturell zeigten diese Kulturen keine erwähnenswerte Abweichung von der Stammkultur (s. S. 8). (Nur waren die Kolonien auf Agar etwas kleiner.) Von gewissem Interesse ist, dass die Streptokokken ihre hämolytische Kraft eingebüsst hatten; dieselbe konnte wenigstens nach der angewandten Methode (s. S. 8) nicht nachgewiesen werden. Wahrscheinlich kann dieses Verhältnis schon daraus erklärt werden, dass diese Kulturen auch im Vergleich mit der Stammkultur wenig virulent waren (s.

unten). Viele Forscher, VON LINGELSHEIM,[1]) MARMOREK[2]) u. A. heben gerade betreffs des Streptokokkus hervor, dass das hämolytische Vermögen von der Virulenz abhängt.

2. Versuche mit Nierenextraktkulturen, welche 1 Passage durch Nieren gemacht hatten.

Näheres über die Ausführung der Passage wird an der f. S. mitgeteilt. Die Kulturen werden XI 1, XI 2 etc. bezeichnet.

Trotz des spärlichen Wachstums stellte ich 4 Tierversuche an, welche in der Tabelle VII zusammengestellt worden sind.

Tabelle VII.

N:o	Kultur.	Dat.	Getötet nach	Anzahl Streptokokken in 1 Gm (Ccm).						Eiweiss.
				Blut.	Leber.	Milz.	R. Niere.	L. Niere.	Harn.	
60	3 Ccm XI 1	11. 11. 01	1 Tag	0	Einzelne	Einzelne	Einzelne	Einzelne	0	—
61	2 » XI 2	14. 11. 01	30 St.	0	0	0	0	0	0	—
62	3 » XI 1	9. 11. 01	4 Tag	0	0	0	0	0	0	Spur
63	3 » XI 1	9. 11. 01	5 »	0	0	0	0	0	0	0

Keine makroskopischen Veränderungen.

Die Virulenz scheint noch mehr abgeschwächt worden zu sein. *Die Streptokokken zeigten keine Tendenz sich besonders in den Nieren zu lokalisieren.*

3. Versuche mit Nierenextraktkulturen, welche 2 bis 7 Passagen durch Nieren gemacht hatten. Intravenöse Infektion.

Bezeichnung der Kulturen: XII 1, XII 2 etc.; XIII 1, XIII 2 etc.; etc.

In der Hoffnung, dass die obengenannte, auffallende Verbesserung des Wachstums im Nierenextrakte nach 2 Passagen,

---

[1]) VON LINGELSHEIM: l. c.
[2]) MARMOREK: An. de l'I. PASTEUR 1902.

ein Ausdruck der gewünschten, spezifischen Anpassung des Streptokokkus wäre, stellte ich eine Serie Versuche mit den Kulturen XII 1 bis XII 12 an. Um die positiven Resultate dieser Versuche zu bestätigen und um zu erforschen, ob die Anpassung durch weitere Passagen noch mehr ausgeprägt werden könnte, impfte ich zahlreiche Tiere auch mit Kulturen, welche 3—7 Nieren »passiert» hatten. Die Tabelle VIII (s. f. S.) enthält die Zusammenstellung sämtlicher dieser Versuche. In der grossen Mehrzahl der Fälle wurde der Allgemeinzustand der Tiere nicht merkbar beeinflusst.

Wie jede Passage ausgeführt worden ist, geht aus folgendem Schema hervor.

X2 aus SB 42	wurde	auf 1	Kaninchen[1])		eingeimpft,	das nach	48	St.	getötet	wurde	= XI 1
XI 1	»	»	Kaninchen	60[1])	»	»	24	»	»	»	= XII 1
XII 2	»	»	»	64[2])	»	»	24	»	»	»	= XIII 1
XIII 3[3])	»	»	»	78[2])	»	»	48	»	»	»	= XIV 1
XIV 4	»	»	»	79[2])	»	»	48	»	»	»	= XV 1
XV 11	»	»	»	81[2])	»	»	24	»	»	»	= XVI 1
XVI 32	»	»	»	87[2])	»	»	48	»	»	»	= XVII 1

[1]) Die beiden Nieren des Tieres wurden mit 1/2 ‰ Ammoniaklösung extrahiert: das Extrakt auf sterile Gläser verteilt (4—6 Gläser aus jeder Niere); sämtliche Gläser enthielten Streptokokken als Reinkultur.
[2]) Näheres uber diesen Versuch s. Tab. VIII.
[3]) Aus 20 Tag. Alter XIII 2.

Mikroskopische Untersuchung der in der Tab. VIII zusammengestellten Versuche.

In den Fällen 66, 67, 70, 71, 73, 84, 88, 89, 90, 91 und 93 waren sehr deutliche, interstitiell inflammatorische Veränderungen in den Nieren vorhanden: Proliferation der Endotelien und rundzellige Infiltration, teils ziemlich diffus, teils in Form mehr oder weniger circumscripter rundlicher Herde (den schon makroskopisch beobachteten »abscessähnlichen Herden» entsprechend), in einigen Fällen auch mit Vereiterung des Gewebes. Besonders innerhalb der rundlichen Herde Nekrose der auseinandergedrängten Harnkanälchen und Glomeruli. Besonders die Rundzellen- (bez. Eiter-) herde waren von Streptokokken reichlich durchsetzt in sämtlichen in dieser Hinsicht untersuchten Fällen, wo die Tiere nach 1—4 Tagen getötet wurden. In den Versuchen 71, 73 und 93, in welchen die Tiere bez. 6, 19 und 9 Tage lebten, konnte ich dagegen keine Streptokokken nachweisen. — Die Milz und die Leber zeigten in keinem von den untersuchten Fällen (70, 71, 73, 88, 89 und 91) histologische Veränderungen. Auch konnten Streptokokken nicht mikroskopisch nachgewiesen werden, ausser im Versuche 89 (d. Tier an der Infektion gestorben), wo die Milz einzelne enthielt.

Tab…

N:o	Kultur.	Dat.	Getötet nach	Anzahl Streptokokk…		
				Blut.	Leber.	Milz.
64	3 Ccm *XII:* 2 .	22. 11. 01	22 Stund.	110	21	280
65	2 » XII: 4 . .	24 11. 01	1 Tag.	320	125	330
66	1½ Ccm XII: 5 .	25. 11. 01	1 »	0	1	0
67	1½ » XII: 5 .	25. 11.01	2 »	20	1	0
68	1 Ccm XII: 6 . .	26. 11. 01	2 »	0	0	0
69	2 XII: 12[2])	17. 12. 01	2	0	0	0
70	2 XII: 11 .	4. 12. 01	4 »	60	7	0
71	2 » XII: 8 . .	28. 11. 01	6 »	1	2	0
72	2 XII: 10 .	3. 12. 01	6 »	0	0	0
73	2 » XII: 11 .	4. 12 01	19 »	0	0	0
74	2 » XII: 8 . .	28 11. 01	20 »	0	0	0
75	2 » XII: 6 . .	26. 11. 01	24 »	0	0	0
76	2 XII: 3 . .	23. 11. 01	128 »	0	0	0
77	2 » *XIII:* 2 .	20. 12. 01	1 »	35	8	132
78	2 XIII: 3 .	23. 12. 01	2 »	200	1—2	0
79	2 » *XIV:* 4 .	7. 1. 02	2 »	1	0—1	0
80	2 » XIV: 2 .	28. 12. 01	2½ »	0	0—1	0
81	3 Ccm *XV:* 11 .	8. 2. 02	1 »	550	140	800
82	2 Ccm XV: 9 .	3. 2. 02	2 »	0	0—1	6
83	2 Ccm XV: 6 + 1 Ccm XV: 7 + 1½ Ccm XV: 10 .	29. 1.; 30. 1. u. 5. 2. 02.	29—22	0	0	0
84	2 Ccm *XVI:* 2 .	13. 2. 02	2 »	68	4	48
85	2 » XVI: 6 .	17. 2. 02	2 »	230	7	0
86	2 XVI: 16 .	2. 3. 02	2 »	119	21	12
87	2 » XVI: 32 .	24. 3. 02	2 »	60	56	72
88	2 XVI: 41 .	4. 4. 02	2 »	310	9	72

[1]) Im Sondeharn nach 24 Stunden. Bei der Sektion kein Harn in der Blase.
[2]) Die Kultur 12 Tage alt.
[3]) Agarkulturen verunreinigt; Bouillonkulturen von 1 Ccm: +.

…m (1 Ccm).			Eiweiss.	Cyl.	Makroskopisch-anatomische Veränderungen.
…re.	L. Niere.	Harn.			
0	1 200	Einzelne	—	—	Nichts Bemerkenswertes.
…se	Zahllose	Einzelne	0	—	» »
…se	0	0	—	—	» »
…se	Zahllose	125	0[1])	—	Zahlreiche abscessähnliche Herde in den Nieren. Sonst nichts Bemerkenswertes
…125	7 000	0	0[1])	—	Nichts Bemerkenswertes.
	0	0	0	—	» »
…se	Zahllose	Zahllose		—	Sehr zahlreiche abscessähnliche Herde in den Nieren. Sonst nichts Bemerkensw.
…0	0	+ [3])	Spur.	0	Nichts Bemerkenswertes.
	0	0	+	0	» »
	0	0	Sp.	0	» »
	0	0	Sp.	0	»
	0	0	+	0	» »
	0	0	0	—	» »
…2	1 075	45	0	0	» »
…se	3 600	Zahllose	0	0	» »
…50	7	0	Sp.	0	» »
…)	1 185	0	—	—	» »
	Zahllose	Zahllose	Sp.	+	» »
	15	—	—	—	» »
	0	0	—	—	» »
…5	3	0	—	—	» »
	12	Einzelne	—	—	»
…0	20	575	0	—	» »
…se	Zahllose	Zahllose	0	—	» »
…se	Zahllose	0	—	—	Einzelne abscessähnliche Herde in den Nieren. Sonst nichts Bemerkenswertes.

No.	Kultur.	Dat.	Getötet nach	Anzahl Streptok		
				Blut.	Leber.	Mi
89	4½ Ccm XVI:4 u.5	17.2.02	Gestorben nach 4 Tag.	Zahllose	Zahllose[1])	Zahll
90	2 Ccm XVI: 17 .	4.3.02	Getötet nach 37 »	0	—	–
91	2 Ccm *XVII*: 2 .	31.3.02	» » 2 »	67	52	17
92	2 » XVII: 5 .	3.4.02	» » 4 »	—	—	
93	2 » XVII: 2 .	31.3.02	» » 9 »	—	—	–
94	2 » XVII: 2 + 2 Ccm XVII:4 + 2 Ccm XVII: 10	31.3.; 2.4. und 8.4.02.	» » 19—11 »	0	—	–

[1]) In den Agarkulturen: in jedem Gesichtsfeld (Leitz Obj. I, Oc. 4): Nieren: viele hu
Leber: 5—10.
Milz: 1—5.

[2]) Mit HNO_3: mit Trichloressigsäure: Sp.

Aus den in der Tab. VIII zusammengestellten Versuchen geht hervor:

1) *Die Kulturen waren schwach virulent.* Ein Tier (89) starb nach 4 Tagen; dasselbe hatte aber 4½ Ccm Kultur erhalten. In vielen Fällen blieben alle Proben steril, 1 mal (83) auch nach wiederholter Infektion; die betreffenden Tiere wurden nach 6 bis 128 Tagen getötet. (Vom Kaninchen 69 wird dabei abgesehen, da dieses Tier mit einer 12 Tage alten Kultur geimpft worden war.) *Die Virulenz wurde also durch diese Passagen wenigstens nicht erheblich gesteigert*, was übrigens mit unseren Kenntnissen über die Bedingungen der Virulenzsteigerung durch Tierpassagen in völligem Einklang steht. (Diese Frage hat unter anderen Forschern auch VON LINGELSHEIM in der oben citierten Arbeit näher ausgeführt.)

2) *Eine renale Lokalisation der Streptokokken war sehr deutlich vorhanden.* In 4 Fällen (90, 92, 93, 94) wurden die Organe nicht bakteriologisch untersucht; in 7 Fällen (69, 72, 73, 74, 75, 76, 83) blieben alle Proben steril; in 2 Fällen (82, 85) mögen die Ziffern zu niedrig sein um eine Schlussfolgerung

Gin (1 Ccm).			Eiweiss.	Cyl.	Markroskopisch-anatomische Veränderungen.
iere.	L. Niere.	Harn.			
ose[1])	Zahllose[1])	Zahllose	+	—	Sehr zahlreiche abscessähnliche Herde in den Nieren. Sonst nur trübe Schwellung.
—	—	0	0	—	Nichts Bemerkenswertes.
lose	Zahllose	Zahllose	0[2])	0	Zahllose abscessähnliche Herde in den Nieren. Sonst nichts Bemerkenswertes.
—	—	—	—	—	Zahllose abscessähnliche Herde in den Nieren. Sonst nichts Bemerkenswertes
—	—	Einzelne	—	—	Abscesssähnliche Herde in den Nieren (?).
—	—	0	0	—	Nichts Bemerkenswertes.

zu erlauben. In allen übrigen, d. h. in 18 Versuchen, beweisen die Kulturen aus dem Blute und den verschiedenen Organen direkt eine Lokalisation überwiegend oder beinahe ausschliesslich in beiden Nieren (in 12 Fällen) oder in der einen (in 6 Fällen, 66, 71,[1]) 79, 81, 84, 86, und zwar 5 mal in der rechten und 1 mal in der linken Niere). In 8 (66, 67, 68, 70, 71, 78, 79, 80) von diesen Fällen — in welchen die Nieren also bakterienreich waren — enthielten die Milz und die Leber keine oder nur vereinzelte Streptokokken, in 5 von denselben Versuchen (66, 68, 71, 79, 80) zeigte das Blut per Ccm ebenfalls keine oder vereinzelte, in 3 Fällen (67, 70, 78) dagegen bezw. 20, 60, 200 Streptokokken. In den 10 übrigen Fällen enthielten dagegen sowohl das Blut wie die Milz und die Leber ziemlich zahlreiche Bakterien; der Keimgehalt der Milz war dabei, bis auf eine Ausnahme (86), beträchtlich grösser als der der Leber. — Von Interesse ist, wie die hier besprochenen Fälle, hinsichtlich der Zeit nach der Infektion, sich verteilen; dasselbe geht aus folgenden Tabellen hervor:[2])

[1]) Die mikroskopische Untersuchung zeigte jedoch deutliche inflammatorische Veränderungen in *beiden* Nieren.

[2]) Der Versuch 89 ist wegen der Sonderstellung desselben in die Tabellen nicht eingeführt worden.

1 Gm Milz enthielt:

in	5	Fällen,	nach	1 Tag.	obduciert:	bezw.	280, 330, 0, 132, 800 Streptokokken.
»	10	»	»	2 »	» :	»	0, 0, 0, 0, 0, 48, 12, 72, 72, 1740 Strkk.
»	1	»	»	4 »	» :	»	0 Streptokokken.
»	1	»	»	6 »	» :	»	0 »

1 Gm Leber enthielt:

in	5	Fällen,	nach	1 Tag.	obduciert:	bezw.	21, 125, 1, 8, 140 Streptokokken.
»	10	»	»	2 »	» :	»	1, 0, 1—2, 0—1, 0—1, 4, 21, 56, 9, 52 Streptokokken.
»	1	»	»	4 »	» :	»	7 Streptokokken.
»	1	»	»	6 »	» :	»	2 »

1 Ccm Blut enthielt:

in	5	Fällen,	nach	1 Tag.	obduciert:	bezw.	110, 320, 0, 35, 550 Streptokokken.
»	10	»	»	2 »	» :	»	20, 0, 200, 1, 0, 68, 119, 60, 310, 67 Strk.
»	1	»	»	4 »	» :	»	60 Streptokokken.
»	1	»	»	6 »	» :	»	1 »

Hervorgehoben sei, dass in jeder Tabelle die Ziffern der ersten Zeile und die 5 ersten der zweiten von Versuchen herrühren, die alle mit XII—XV-Kulturen ausgeführt worden und also direkt mit einander vergleichbar sind; die letzteren 5 der zweiten Zeile aber von Versuchen mit XVI- und XVII-Kulturen; hier fehlen entsprechende Versuche mit Sektion nach 1 Tage.

Der Keimgehalt der Milz und der Leber nimmt also sehr deutlich mit der Zeit nach der Infektion ab. Diese Thatsache dürfte ihre Erklärung darin finden, dass *die wenig virulenten und dem Nierengewebe angepassten Streptokokken gegen die baktericiden Kräfte der übrigen Gewebe schlecht ausgerüstet sind und daher in denselben schnell unterliegen.*

Im Blute ist dagegen die Abnahme der Zahl der Bakterien viel undeutlicher. Das Verhältnis, dass verschiedene Tiere, welche nach derselben Zeit getötet wurden, demnach einen sehr verschiedenen Keimgehalt im Blute zeigten, ist wohl daraus zu erklären, dass neue Bakterien aus den lokalen Herden in den Nieren an das Blut abgegeben werden. Diese Dissemination kann aber nicht kontinuirlich sondern nur schubweise geschehen. Sicherlich ist die Zahl der auf einmal disseminierten Bakterien im Vergleich mit der Zahl der bei der Infektion direkt ins

Blut eingespritzten nur gering und kann daher wohl kurz nach der Dissemination die Blutprobe ziemlich bakterienreich machen, nicht aber den Keimgehalt der Organe beträchtlich vergrössern. Ich will besonders hervorheben, dass in den 3 obengenannten Fällen (67, 70, 78), wo die Milz und die Leber trotz des ziemlich reichlichen Keimgehaltes des Blutes beinahe keimfrei waren, die Bedingungen einer Dissemination in der That insofern vorhanden waren, als einerseits wenigstens die eine Niere eine sehr grosse Menge Bakterien enthielt, anderseits das Tier erst nach einer ziemlich langen Zeit (am wenigstens 2 Tagen) getötet worden war.

Eine besondere Erklärung fordert vielleicht die Thatsache, dass die Streptokokken in 5 (6?) Versuchen sich nur in der einen Niere lokalisierten. Dieselbe mag in folgenden Umständen zu suchen sein.

Die tote Niere, bezw. das Nierenextrakt, muss hinsichtlich der Bedingungen, die sie den Bakterien darbietet, von den lebenden Nieren natürlich ganz erheblich abweichen. Die durch Kultur in Nieren und Nierenextrakt hervorgerufene Anpassung kann also den Kampf der Bakterien gegen die baktericiden Kräfte der lebenden Niere *erleichtern*, keineswegs aber unter allen Umständen den Erfolg entscheiden. Wie bei Infektionen im allgemeinen dürfte auch hier die Menge der eingekommenen Bakterien eine wichtige Rolle spielen. Aller Wahrscheinlichkeit nach können aber die Streptokokken nur während kurzer Zeit im Blute cirkulieren ohne ihre durch die Gewöhnung an das Nierengewebe hervorgerufenen spezifischen Eigenschaften einzubüssen; die Bakterienzellen müssen entweder an die eigenartigen Lebensbedingungen, welche das neue Medium ihnen darbietet, sich anpassen oder unterliegen. Die Bedingungen für eine dauerhafte Infektion der Nieren dürften daher nur dann vorhanden sein, wenn Bakterien in genügender Menge *kurz* nach der Impfung des Tieres in den Nieren fixiert werden. Ebenso dürften die aus lokalen Herden der einen Niere disseminierten Bakterien nur kurze Zeit nach der Dissemination für die andere Niere besonders gefährlich sein. Durch experimentelle Untersuchungen vieler Forscher wissen wir aber, dass die beiden Nieren ziemlich lange Zeit, wenigstens einige Stunden, verschiedene Funktionszustände darbieten können, was einerseits die Zufuhr von Bakterien, anderseits wahrscheinlich die Widerstandsfähigkeit des Organs gegen dieselben beein-

flussen kann. Ausserdem ist die Zahl der auf einmal disseminierten Bakterien verhältnismässig gering, und die Dissemination kann überhaupt erst viele Stunden nach der Infektion des Tieres beginnen. Unter derartigen Umständen dürfte es nicht überraschen, wenn bei nur 1—2 Tage dauernden[1]) Versuchen die eine Niere nie einer Infektion ausgesetzt würde, welche sie nicht schnell überwinden könnte.

3) Mehr oder weniger circumscripte *inflammatorische Herde wurden in den Nieren in 12 Fällen*, 6 mal makroskopisch (67, 70, 88, 89, 91, 92), 6 mal mikroskopisch[2]) (66, 71, 73, 84, 90, 93), *in anderen Organen niemals*, weder makro- noch mikroskopisch,[3]) *beobachtet.*

3 von diesen Fällen (90, 92, 93) wurden nicht bakteriologisch untersucht, und im Falle 73 blieben alle Proben steril. Zu den oben (a. der Seite 33) genannten 18 Versuchen kommen also noch 4 Fälle, in welchen eine Lokalisation in den Nieren wahrscheinlich vorhanden war.

4) Hinsichtlich die Frage, wie lange die Streptokokken in den Nieren fortlebten, geht aus den Versuchen folgendes hervor. Die Nierenplatten enthielten in 2 Fällen (70, 89), wo das Tier nach 4 Tagen getötet wurde, bezw. an der Infektion starb, zahllose Streptokokken. In einem Falle (71) mit Sektion nach 6 Tagen ergab die Untersuchung der rechten Niere 1900 und die der linken keine Streptokokken. In einem anderen Falle (72) mit Sektion nach 6 Tagen und in allen den bakteriologisch untersuchten Fällen (73, 74, 75, 76, 83), wo die Tiere noch länger lebten, zeigten sich die Nieren steril. Leider verfüge ich über keinen Versuch mit bakteriologischer Untersuchung der Organe, wo das Tier zwischen den 6. und den 19. Tag getötet wurde. Es ist also möglich, dass die Bakterienvegetation in den Nieren in einigen Fällen auch längere Zeit als 6 Tage fortdauerte, was aus den Harnuntersuchungen hervorzugehen scheint (s. S. 40). Von Interesse ist, dass in einigen Fällen die anatomischen Veränderungen noch lange Zeit nach dem Absterben der Streptokokken nachgewiesen werden konnten, und zwar nach 9, 19 und 37 Tagen in den Versuchen 93, 73 und 90.

---

[1]) Längere Zeit dauerte nur Versuch 71, in welchem inflammatorische Veränderungen in *beiden* Nieren mikroskopisch nachgewiesen wurden.

[2]) Einige Fälle sind nicht untersucht worden.

[3]) Nur 6 Fälle (70, 71, 73, 88, 89, 91) sind mikroskopisch untersucht worden.

5) *Die Eigenschaft der Kultur sich überwiegend in den Nieren zu lokalisieren blieb bei wiederholter Umzüchtung im Nierenextrakt während langer Zeit unverändert* (wenigstens 7—8 Wochen mit 41 Umzüchtungen), was aus den Versuchen mit XVI-Kulturen (84—88) hervorgeht. (Dagegen hatte eine 12 Tage alte Kultur jede infektiöse Eigenschaft verloren: Vers. 69).

6) *Eine Zunahme der für die Nieren pathogenen Eigenschaften durch wiederholte Nierenpassagen geht aus den Versuchen wenigstens nicht deutlich hervor.*

Die Ergebnisse der Harnuntersuchungen intra vitam und bei den Sektionen habe ich in besonderen Tabellen zusammengestellt, und zwar die Resultate der bakteriologischen Untersuchungen in der Tab. IX (s. S. 38—39), die der chemischen in der Tab. X (s. S. 42).

Wie oben angegeben, wurde zum Nachweis von Eiweiss im Harne die HELLER'sche Probe mit Salpetersäure ausgeführt; leider prüfte ich nur in einem von den letzten Versuchen auch mit Trichloressigsäure (Versuch 91, s. u.). Näheres über die Bezeichnungen, welche in der Tabelle X angewendet worden sind, habe ich oben (s. S. 9) mitgeteilt, und füge nur noch hinzu, dass ein † neben der Bezeichnung in einer Kolumne bedeutet, dass das Tier am betreffenden Tage getötet wurde (oder an der Infektion starb). — Einige zu der Serie gehörenden Versuche habe ich in die Tabelle nicht mitgenommen, weil in denselben überhaupt keine Eiweissuntersuchung ausgeführt wurde.

Die Sedimentuntersuchungen kommen in der Zusammenstellung nicht in Betracht, weil dieselben, von einzelnen Ausnahmen abgesehen, immer negativ ausfielen.

Aus den Tabellen IX und X geht hervor:

1) *Streptokokken wurden im Harne in den meisten, nicht aber in allen Fällen nachgewiesen.* In 3 Versuchen (82, 90,[1]) 92) keine Untersuchung; der Fall 69 mag auf Grund des zu hohen Alters der Kultur ausgeschlossen werden können. — In den übrigen 27 Versuchen fiel die Untersuchung des Harnes auf Streptokokken 21 mal positiv, 6 mal negativ aus. — In 15 von den positiven Fällen wurde der Harn nach 24 Stun-

[1]) Wird zu dieser Kategorie gerechnet, da der Harn erst nach 37 Tagen untersucht wurde.

Tab[el]

N:o	Sektion nach	Strept[...] im Harne zuerst konstatiert nach	in gleichzeitigen Blutproben	im Harne ausserde[m] intra vitam konstatie[rt] nach
64	22 Stund.	22 Stund.	—	—
65	1 Tag.	1 Tag.	—	—
66	1 ›	—	—	—
67	2 ›	1 Tag. (120 in 1 Ccm)	0 in 5 Tropf.	—
68	2 ›	1 › (Einzelne)	0 › 5 ›	—
69	2 ›	—	—	—
70	4 ›	4	—	—
71	6 ›	1 › (1000 in 1 Ccm)	0 in 5 Tropf.	5 Tag. (Nur Bouillo[n]kult.)
72	6 ›	—	—	—
73	19 ›	1 (Zahllose)	0 in 5 Tropf.	—
74	20 ›	1 (Zahllose)	0 › 5 ›	5, 9 und 16 T[ag.] (Einzelne)
75	24 ›	1 (Einzelne)	0 › 5 ›	3 und 8 Tag. (Za[hl]reiche) 18 Tag. (Ein[zelne])
76	128 ›	1 (Zahllose)	0 › 5 ›	2 und 3 Tag. (Ein[zelne])
77	1	1	—	—
78	2 ›	2	—	—
79	2 ›	—	—	—
80	2½ ›	—	—	—
81	1 ›	1	—	—
82	2 ›	—	—	—
83	29—22 ›	1 › (36 in 1 Ccm)	0 in 5 Tropf.	2 Tag. (60 in 1 C[cm]) und 6 und 12 T[ag.] (Einzelne)
84	2 ›	—	—	—
85	2 ›	2	—	—
86	2 ›	2 ›	—	—
87	2 ›	2 ›	—	—

[1]) Agarkulturen verunreinigt; in Bouillonkultur von 1 Ccm: +.

…ken			
… gleichzeitigen Blutproben nach	in 1 Ccm Harn bei der Sektion.	in 1 Ccm Blut bei der Sektion.	Bemerkungen.
—	Einzelne	110	
—	Einzelne	320	
—	0	0	
—	125	20	
—	0	0	
—	0	0	Obs. Die Kultur 12 Tage alt.
—	Zahllose	60	Untersuchung nur bei der Sektion.
—	+ [1])	1	Agarkulturen von 1 Ccm Harn (bei der Sektion) verunreinigt.
—	0	0	In 1 Ccm Harn: 0 auch nach 1 u. 3 Tagen.
—	0	0	In 1 Ccm Harn: 0 auch nach 3, 6, 9. 13 u. 17 Tag. — In 5 Tropf. Blut: 0 nach 13 Tagen.
…d 16 Tag. 0 in 5 Tropf.	0	0	
…nd 18 Tag. 0 in 5 Tropf.	0	0	
—	0	0	In 1 Ccm Harn: 0 auch nach 5, 13, 21, 30 und 37 Tagen
—	45	35	
—	Zahllose	200	Nach 1 Tage keine Untersuchung.
—	0	1	
—	0	0	
—	Zahllose	550	
—	—	0	Kein Harn in der Blase.
… Tag. 0 in 5 Tropf.	0	0	Nach 15 u. 27 Tagen 0 in 1 Ccm Harn. Die Zeiten von der ersten Infektion an gerechnet.
—	0	68	
—	Einzelne	230	Nach 1 Tage keine Untersuchung.
—	575	119	»
—	Zahllose	60	» » »

N:o	Sektion nach	Strep[tokokken] im Harne zuerst konstatiert nach	in gleichzeitigen Blutproben	im Harn ausserdem intra vitam konstatiert nach
88	2 Tag.	—	—	—
89	4	1 Tag. (Einzelne)	Zahlreiche in 5 Tropf.	3 Tagen (Zahllose
90	37 ›	—	—	—
91	2 ›	2 ›	—	—
92	4 ›	—		—
93	9	1 (350 in 1 Ccm)	0 in 5 Tropf.	2 Tag. (Ag.-kult. ve[r]unreinigt)
94	19—11	1 › (100 in 1 Ccm)	10 › 5 ›	2, 3 u. 5. Tag. (Zahl[reiche]) 7 u. 9 Tag. (Einz[elne])

den untersucht; in sämtlichen diesen Fällen wurden Streptokokken schon nach dieser Zeit nachgewiesen. Die gleichzeitigen Blutproben waren 9 mal (alle intra vitam) negativ, 6 mal positiv (2 intra vitam, 4 bei der Sektion). Ausserdem wurden in 5 Fällen, wo keine Untersuchung nach 24 Stunden gemacht worden war, Streptokokken nach 2 Tagen im Harne nachgewiesen. *In der Regel wurden also Streptokokken schon nach 24 Stunden durch die Nieren ausgeschieden, auch in den Fällen, wo das Blut keine oder nur wenige Bakterien enthielt.*

Die Zeit, während welcher die Streptokokkenausscheidung vor sich ging, war in verschiedenen Fällen sehr verschieden:

im Versuche 75: + noch am 18. Tage[1]): 0 am 24.,
› › 74: + › › 16. › [1]); 0 › 20.,
› › 93: + › › 9. › [1]): (das Tier dann getötet).
› › 71: + › › 6. › : (› › › ›).
› › 83: + nach 5, 0 nach 8 Tage (nach der letzten Infektion),
› › 76: + › 3, 0 › 5 › .
› › 73: 0 schon nach 3 Tagen.

Was die 6 Versuche betrifft (66, 72, 79, 80, 84, 88), wo Streptokokken niemals im Harne nachgewiesen wurden, so will ich hervorheben, dass in 5 von diesen Fällen eine deutliche Lokalisation der Bakterien wenigstens in der einen Niere jedoch

---

[1]) Jedoch nur einzelne.

...ken			
...chzeitigen Blutproben nach	in 1 Ccm Harn bei der Sektion.	in 1 Ccm Blut bei der Sektion.	Bemerkungen.
—	0	310	
...lreiche in 5 Tropf.	Zahllose	Zahllose	Gestorben. 4½ Ccm Kultur.
—	0	0	Untersuchung nur bei der Sektion.
—	Zahllose	67	Nach 1 Tage keine Untersuchung.
—	—	—	Keine bakteriologische Untersuchung. Zahllose Herde in den Nieren.
—	Einzelne	—	Sondeuntersuchung nach 5 Tagen missgelungen.
...ag. 40 in 5 Tropf. 0 » 5	0	0	3 Mal inficiert. Nach 14 Tagen Harn- und Blutproben steril. Die Zeiten von der ersten Injektion an gerechnet.

vorhanden war; wenigstens im Falle 88, wo beide Nieren zahllose Streptokokken und sogar makroskopisch wahrnehmbare Herde enthielten, dürfte das Fehlen von Streptokokken als ein temporäres angesehen werden müssen, d. i. *die lokalen Herde in den Nieren gaben nicht kontinuirlich sondern zeitweilig Bakterien an den Harn ab.*

2) *In der Mehrzahl der Versuche wurde Eiweiss* (wenigstens spurenweise) *im Harne nachgewiesen, jedoch immer in geringer, quantitativ nicht messbarer Menge.* In allen den Fällen, wo Eiweiss überhaupt niemals nachgewiesen werden konnte, wurde übrigens das Versuchstier schon nach 1 oder nach 2 Tagen getötet[1]). Dass man in vielen von den zu dieser Serie gehörenden Versuchen auch einer Spur Eiweiss eine gewisse Bedeutung beimessen muss, ist wohl kaum zu bezweifeln, da diese geringfügige Eiweissmenge in vielen Fällen jedoch wiederholt und auch mit etwas grösseren Mengen abwechselnd gefunden wurde, und da ausserdem anatomische Veränderungen in den Nieren von vielen der betreffenden Tiere vorhanden waren. Von besonderem Interesse ist dabei, dass die Eiweissmenge in einem Falle mit sehr ausgeprägten anatomischen Veränderungen in den Nieren (91) sogar eine so geringe war, dass ich dieselbe nicht mit Salpetersäure sondern nur mit Trichloressigsäure nach-

[1]) Vom Versuche 90 abgesehen, wo keine Untersuchung vor dem 37. Tage ausgeführt wurde.

Tabelle X.

N:o	Eiweiss im Harne nach Tagen																		
	1	2	3	4	5	6	8	9	10	12	13	14	19	20	24	26	28	29	37
65	0	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
67	0	—†	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
68	0	—†	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
69	—	0†	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
71	Spur	—	—	—	Sp.	Sp. †	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
72	+	—	—	—	—	+†	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
73	0	—	0	—	—	0	—	—	Sp.	—	+	—	Sp.†	.	.	.	.	.	
74	Sp.	—	—	—	Sp.	—	+	—	—	+	—	—	—	Sp.†	.	.	.	.	
75	0	—	Sp.	—	—	—	+	—	Sp.	—	—	—	Sp.	—	+†	.	.	.	.
76	0	Sp.	0	—	0	—	—	—	—	+	—	—	—	+	—	+	Sp.	—	Sp.
77	0†	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
78	—	0†	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
79	—	Sp. †	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
81	Sp †	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
83	0	0	—	—	—	—	Sp.	—	Sp.	+	—	—	—	—	—	—	0	—†[1]	.
86	—	0†	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
87	—	0†	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
89	Sp.	—	+	+†[2]	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
90	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0†
91	—	Sp †[3]	.	.	.	.	.	.	—	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
93	0	Sp	—	—	Sp.	—	—	—†	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
94	0	0	0	—	+	—	—	—	0	—	—	0	0†	.	.	.	.	.	.

[1]) Die Zeiten sind von der ersten Infektion an gerechnet worden.
[2]) Das Tier starb an der Infektion (4 ½ Ccm Kultur).
[3]) Mit Trichloressigsäure; mit Salpetersäure dagegen 0.

weisen konnte. Die Thatsache, dass die Eiweissmenge also immer gering und in einigen Fällen sogar minimal war, mag ihre Erklärung darin finden, dass die Veränderungen überwiegend interstitiell waren. Dieser Charakter derselben erklärt vielleicht auch, dass Cylinder nur einmal (Versuch 81, s. d. Tab. VIII) im Harne nachgewiesen wurden. Jedoch muss ich die Aufmerksamkeit darauf lenken, dass auch in Versuchen mit virulenten Serumbouillonkulturen (s. d. Versuchsserie A 1) der Eiweissgehalt des Harnes in den meisten Fällen sehr gering und nur selten mit Cylinderurie verbunden war, obgleich eine

sehr ausgeprägte trübe Schwellung der Nierenepithelien vorhanden war. Anderseits war der Eiweissgehalt in vielen von den Versuchen (in der Serie A 3), welche mit virulenten Bouillonkulturen ausgeführt wurden, verhältnismässig bedeutend.

* * *

Die Versuche mit den Nierenextraktkulturen, welche 2—7 Passagen durch Nieren gemacht hatten, zeigen also, dass der Streptokokkus, zufolge seiner experimentell hervorgerufenen Anpassung an Nierengewebe, sich regelmässig vorzugsweise in den Nieren lokalisierte.

4. Versuche mit Nierenextraktkulturen, welche 5—7 Passagen durch Nieren gemacht hatten. Subkutane Infektion.

Mit den Kulturen XV—XVII stellte ich auch eine Reihe Versuche an, bei welchen die Infektion subkutan gemacht wurde. Einige Tiere impfte ich nur einmal und mit mittelgrosser Dosis, andere nur einmal mit grosser Dosis und noch andere 2—4 mal mit mittelgrossen Dosen. Die Versuche sind in der Tabelle XI (s. f. S.) zusammengestellt worden.

In den Fällen 95—101 waren bei der Sektion grosse, bakterienreiche Abscesse in den Inokulationsgegenden vorhanden; beim Kaninchen 102 entstanden ebenfalls grosse Abscesse nach jeder Infektion, aber sie waren schon vor dem Tode des Tieres beinahe resorbiert worden.

Sonst wurden keine anatomischen Veränderungen beobachtet.

Aus der Tab. XI geht hervor:

1) Die Infektion scheint in den meisten Fällen lokal geblieben zu sein; nur in 2 Versuchen wurden Streptokokken in den inneren Organen nachgewiesen.

2) In diesen 2 Fällen enthielten die Nieren nur wenige Streptokokken.

3) Weder Streptokokken noch Eiweiss wurden jemals im Harne nachgewiesen.

Auch bei den in der Mehrzahl der Fälle ausgeführten Untersuchungen intra vitam war der Harn streptokokken- und eiweissfrei.

Die Versuche mit subkutaner Infektion fielen also durchaus negativ aus. Die Erklärung dieser Thatsache dürfte darin zu suchen sein, dass der Streptokokkus, um ins Blut übergehen

Tabelle XI.

N:o	Kultur.	Dat.	Getötet nach	Anzahl Streptokokken in 1 Gm (Ccm)						Eiweiss.	Cyl.
				Blut.	Leber	Milz.	R. Niere.	L. Niere.	Harn.		
95	3½ Ccm NV 1	4. 1. 02	5 Tag.	0	12	1,000	2	0	0	0	—
96	4 » NV 1	13. 1. 02	3	0	0	0	0	0	0	0	—
97	7½ » NV 2 u. 3	16. 1. 02	4	0	0	0	0	0	0	0	—
98	11 » NV 4 u. 5	25. 1. 02	2	0	Einzelne	Einzelne	Einzelne	Einzelne	0	0	—
99	9 NVI 29—33	25. 3. 02	4	0	0	0	0	0	0	0	—
100	10 NVII 1	29. 3. 02	4	0	0	0	0	0	0	0	—
101	3 NVII 3 3 » NVII 6	1. 4. 02 4. 4. 02	6—3 »	0	0	0	0	0	0	—	—
102	3 NVII 9 3 » NVII 12 3 » NVII 11 3 » NVII 16	8. 4. 02 10. 4. 02 14. 4. 02 18. 4. 02	66—56 »	—	—	—	—	—	—	0	—

und von dort in die Organe eindringen zu können, alle die lokalen Schutzmittel des Organismus und gewissermassen auch die bakterioide Kraft des Blutes überwinden muss; diese Überwindung mag aber an sich eine neue Anpassung bedeuten, welche sehr wohl die Einbusse der für die Nieren spezifisch pathogenen Eigenschaften mit sich geführt haben *kann*. Ausserdem war die Zahl der ins Blut hineingelangten Bakterien so gering, dass die Nieren wahrscheinlich eine eventuelle Infektion überwinden konnten, auch wenn die Bakterien diese spezifischen Eigenschaften beibehalten hätten.

C. Versuche mit aus Nierenextraktkulturen geimpften Bouillonkulturen.

Um zu erforschen, ob die spezifische Anpassung des Streptokokkus auch beim Fortleben desselben in einem, hinsichtlich der Nieren, indifferenten Nährsubstrat beibehalten werden könnte, stellte ich eine Anzahl Versuche mit Bouillonkulturen an, welche aus NV—NVII Kulturen geimpft worden waren. Diese Bouillonkulturen werden NB 1, NB 2 etc. bezeichnet. Die Versuche wurden mit NB-Kulturen, welche aus 4 verschiedenen Nierenextraktkulturen, NV 8, NVI 6, NVI 16, NVII 1, stammten, ausgeführt, und werden daher in der Tabelle XII (s. f. S.) in 4 Serien mitgeteilt; innerhalb jeder Serie sind sie nach der Nummer der injicierten Generation geordnet worden. In allen Fällen wurde das Tier nach 2 Tagen getötet.

Mikroskopische Untersuchung von in die Tab. XII eingeführten Versuchen.

Fall 107. In der rechten Niere einzelne *miliare Rundzellenherde* von Streptokokken durchsetzt. In beiden Nieren hie und da Harnkanälchen mit Streptokokken angefüllt (Strept. auch zwischen den Zellen und innerhalb derselben).

In der Milz und der Leber keine Veränderungen. Streptokokken konnten nicht nachgewiesen werden.

Fall 116. In den Nieren, der Milz und der Leber keine Veränderungen. Streptokokken konnten nicht nachgewiesen werden.

Aus der Tabelle XII geht hervor:

1) *In 10 Fällen* (103, 104, 105, 106, 107, 110, 111[1], 112, 113, 117) *war eine deutliche Lokalisation der Streptokokken über-*

[1]) Die Lokalisation ist in diesem Falle vielleicht nicht ganz deutlich; besonders auf Grund des geringen Keimgehaltes im Blute und in der Leber halte ich sie jedoch für unstreitbar.

Tabelle XII.

N:o	Kultur.	Dat.	Getötet nach	Anzahl Streptokokken in 1 Gm (Ccm)						Eiweiss.	Cyl.
				Blut.	Leber.	Milz.	R. Niere.	L. Niere.	Harn.		
103	2 Ccm NB 1 aus NV 8	3. 2. 02	2 Tagen	0 [1]	20	16	Zahllose	Zahllose	600	—	—
104	2 NB 1 aus NVI 6	18. 2. 02	2	33	1—2	0	1,300	210	Zahlreich	0	—
105	2 NB 1 aus NVI 6+2 Ccm N	18. 2. 02	2 ›	1	1	8	Zahllose	1 750	100	+	0
106	2 NB 3 aus NVI 6	22. 2. 02	2 ›	50	10	61	Zahllose	Zahllose	Zahllose	0	—
107	2 NB 3 aus NVI 6+2 Ccm N	22. 2. 02	2	1	2	8	Zahllose	Zahllose	Einzelne	0	—
108	2 NB 6 aus NVI 6	26. 2. 02	2 ›	110	9	8	1	1	0	—	—
109	2 NB 6 aus NVI 6+2 Ccm N	26. 2. 02	2 ›	22	1	8	0	0	0	—	—
110	2 NB 10 aus NVI 6. . . .	2. 3. 02	2	85	10	32	755	560	0	—	
111	2 › NB 1 aus NVI 16. . . .	4. 3. 02	2 ›	2	1/2	24	80	0	0	—	—
112	2 NB 2 ›	6. 3. 02	2 ›	0	1/2	0	105	1	60	0	—
113	2 › NB 5 ›	9. 3. 02	2 ›	0	1—2	0	530	110	0	0	—
114	2 NB 11 ›	16. 3. 02	2 ›	800	560	11 800	4 200	4 200	0	+	0
115	2 NB 13 › ›	19. 3. 02	2 ›	310	27	40	100	38	0	0	—
116	2 › NB 19 › › ›	27. 3. 02	2 ›	2.500	240	432	88	80	0	—	—
117	2 › NB 1 › NVII 1 . . .	1. 4. 02	2 ›	10	36	16	570	65	0 [2]	—	—

[1]) Nur ein Tropfen zur Kultur.
[2]) 1/3 Ccm zur Kultur.

Keine makroskopischen Veränderungen.

wiegend in den Nieren vorhanden (und zwar in den beiden oder nur in der einen; in den 4 übrigen keine Lokalisation besonders in den Nieren, wenn auch der Keimgehalt derselben höher war als in den Kontrollversuchen).

Wie die Fälle mit Hinsicht auf die Nummer der injicierten Generation sich verteilen, geht aus folgender Tab. hervor.

Anzahl Fälle	mit Lokalisation besonders in den Nieren.	ohne Lokalisation besonders in den Nieren.
mit NB 1	5	0
» NB 2	1	0
» NB 3	2	0
» NB 5	1	0
» NB 6	0	2
» NB 10	1	0
NB 11	0	1
NB 13	0	1
» NB 19	0	1

Bei den ersten Generationen in Bouillon war also die Eigenschaft des Streptokokkes sich überwiegend in den Nieren zu lokalisieren noch vorhanden; wurde aber bei wiederholter Umzüchtung eingebüsst. Von Interesse ist in dieser Hinsicht ein Vergleich zwischen den Versuchen 114 bis 116 mit NB 11 bis NB 19 und dem Versuche 88 mit NVI 41.

2) *Streptokokken wurden im Harne in 6 von den positiven Fällen nachgewiesen;* in 4 von den positiven und *in sämtlichen negativen Fällen blieben die Harnproben steril.*

3) Nur in 2 von den positiven Fällen (105, 107) und ausserdem in 1 von den negativen (109) waren 2 Ccm steriles Nierenextrakt mit der Kultur injiciert worden. Hieraus geht mit voller Sicherheit hervor, dass *die Lokalisation des Streptokokkes in den Nieren nicht von der Injektion von Nierenextrakt abhängt.* Ich hebe hier die gute Übereinstimmung dieser Versuchsserie mit den Versuchen hervor, welche mit subkutan injicierten Nierenextraktkulturen nach 5—7 Passagen ausgeführt wurden. Da schon das Fortleben in einem sehr geeigneten Nährboden, welcher verhältnismässig sehr geringe Forderungen an die aktive Cellthätigkeit des Streptokokkes stellt, die erworbene Anpassung

desselben ziemlich schnell aufhebt, ist es um so natürlicher, dass die Anpassung bei dem aktiven Kampfe des Kokkes gegen die lokalen Schutzkräfte des Organismus verloren geht.

D. **Versuche mit aus Nierenextraktkulturen geimpften Serumbouillonkulturen (NSB 1, NSB 2 u. s. w.).**

Um zu erforschen, ob die Kultur in Serumbouillon die allgemeine Virulenz des Streptokokkes wieder hervorrufen könnte, wurden 2 Tiere mit NSB-Kulturen infiziert.

Kaninchen 118 $^{22}/_{2}$ 1902 mit 2 ccm NSB 4 (aus XVI 16),
» 119 $^{19}/_{3}$ 1902 » 2 » NSB 8 (» XVII 1).

Beide Tiere lebten noch nach 4 bezw. 3 Monaten bei völliger Gesundheit. *Die Kultur in Serumbouillon rief also die allgemeine Virulenz nicht wieder hervor.*

Zusammenfassung der Ergebnisse.

1) *Durch Kultur in Nieren und Nierenextrakt ist ein gewöhnlicher pyogener Streptokokkus, der vorher keine besondere Pathogenität für die Nieren besass, dahin variiert worden, dass er bei intravenöser Infektion sich regelmässig vorwiegend in den Nieren lokalisierte und dort in vielen Fällen ausgeprägte anatomischen Veränderungen hervorrief. Die Versuche sind also Beispiele einer lokalisierten Infektion, bei der die Lokalisation von gewissen, durch Anpassung erworbenen Eigenschaften der Bakterien verursacht worden war.*

2) *Die Kultur behielt in Serumbouillon und auch in Bouillon während langer Zeit eine gewisse allgemeine Virulenz: bei Züchtung in Nierenextrakt wurde die Virulenz eingebüsst: Passagen durch Nieren brachte der Nierenextraktkultur die oben beschriebenen spezifischen Eigenschaften herbei, erhöhte aber nicht ihre allgemeine Virulenz; die spezifischen Eigenschaften wurden bei in sehr zahlreichen Generationen wiederholter Umzüchtung in Nierenextrakt beibehalten, gingen aber bei Umzüchtung der Nierenextraktkultur in Bouillon nach wenigen Generationen wieder verloren; die allgemeine Virulenz konnte auch durch wiederholte Umzüchtung in Serumbouillon nicht wieder hervorgerufen werden.*

3) *Von einzelnen Ausnahmen abgesehen, wurden Streptokokken im Harne nachgewiesen nur bei Infektionen mit virulenter Kultur in gewöhnlichen Nährböden oder mit solchen Nierenextraktkulturen und NB-Kulturen, welche spezifische nierenpathogene Eigenschaften erworben hatten, auch in solchen Fällen doch nicht ganz konstant.*

Ohne auf die viel umstrittene und noch nicht endgültig entschiedene Frage, ob die Bakterien durch die intakten Nieren ausgeschieden werden können, näher einzugehen, will ich hier kurz hervorheben, dass die Ergebnisse meiner Versuche, insofern sie die Bedingungen für die Ausscheidung von Streptokokken durch die Nieren betreffen, mit allen mir bekannten Untersuchungen über diesen speziellen Teil der genannten Streitfrage der Hauptsache nach gut übereinstimmen. Indem ich auf die Arbeiten von WYSSOKOWITSCH[1]) BERLIOZ[2]) und MANNABERG[3]) nur hinweise, will ich besonders auf die Untersuchungen V. BONSDORFFS und STRENGS die Aufmerksamkeit lenken. V. BONSDORFF[4]) macht es durch zahlreiche Versuche in hohem Grade wahrscheinlich, dass die Streptokokken nicht in den Harn übergehen. ohne dass Veränderungen in den Nieren vorhanden sind. In der Regel riefen Dosen, welche binnen kurzer Zeit (einigen Tagen) töteten, Streptokokkurie hervor, jedoch erst nach einer Zeit, innerhalb welcher Nierenveränderungen hätten auftreten können; bei langsam tötenden Dosen konnten Streptokokken dagegen nicht im Harne nachgewiesen werden. STRENG[5]) bestätigt durch 20 Versuche die Resultate V. BONSDORFFS. »Der Streptokokkus scheint in den Harnkanälchen oder dem Harne nicht aufzutreten, ohne dass verschiedene Veränderungen, speciell Blutungen im Nierenparenchym und Blutkörperchen in den Harnkanälchen nachgewiesen werden können.« (Die sehr ausführliche Arbeit STRENGS betrifft übrigens eine grosse Reihe verschiedener Bakterien. In den Schlusserfolgerungen hebt der Verf. hervor: »In allen Fällen muss als *Regel* festgehalten werden, dass die Bakterien nicht durch die intakten Nieren ausgeschieden werden.«)

Die praktisch wichtige Frage, ob in der Natur lokalisierte Infektionen vorkommen, bei welchen die Lokalisation von durch

[1]) WYSSOKOWITSCH: l. c.
[2]) BERLIOZ: Passage des Bactéries dans l'urine. Paris 1887.
[3]) MANNABERG: Centralbl. f. klin. Med. 1888. N:o 30.
[4]) V. BONSDORFF: Zieglers Beiträge Bd. 25 1899.
[5]) STRENG: »Experimentelle Untersuchungen über die Ausscheidung einiger Bakterien durch die Nieren.» Helsingfors 1902.

Anpassung erworbenen Eigenschaften der Bakterien verursacht wird, habe ich durch meine Untersuchung offenbar nur insofern beleuchtet, als dieselbe zu beweisen scheint, dass Bakterien durch die äusseren Umstände in der That so modificiert werden können, dass sie, in genügender Menge direkt ins Blut eingeführt sich in einem gewissen Organe lokalisieren. Die Mehrzahl der natürlichen Blutinfektionen folgen aber sekundär aus einem lokalen Herde, welcher schon an sich eine gewisse Anpassung hervorrufen mag. Zwar ist es sehr wahrscheinlich, dass in meinen Versuchen (mit subkutan injicierten XV—XVII-Kulturen) die vorher erworbenen Eigenschaften der Bakterien durch diese neue Anpassung verloren gingen; ob dies aber unter allen Umständen geschehen muss, dürfte noch erwiesen werden. Übrigens will ich die Aufmerksamkeit darauf lenken, dass die chemischen und physikalischen Prozesse, die sich in den primären Herden abspielen, in verschiedenen Organen und vielleicht sogar bei einer und derselben grobanatomischen Veränderung verschieden sein können. Man dürfte die Möglichkeit kaum ausschliessen können, dass Bakterien derselben Art, in verschiedenen Fällen ans Blut abgegeben werden mit verschiedenen, der Eigenart des lokalen Herdes entsprechenden Eigenschaften, welche die Lokalisation eventuell bestimmen oder wenigstens beeinflussen können.

Anhang.

Zu demselben Zwecke, wozu die oben mitgeteilten Untersuchungen ausgeführt wurden, hatte ich schon während der letzten Hälfte des Jahres 1900 eine Reihe von Versuchen mit einem aus einer Scarlatina-Angina gezüchteten Streptokokkus angestellt. Da aber in vielen Hinsichten ungeeignete Methoden angewendet wurden, und da die pathogenen Eigenschaften der Kultur in gewöhnlichen Nährsubstraten nicht näher untersucht wurden, teile ich von den meisten dieser Versuche nur eine kurze Übersicht der Ergebnisse mit.

Der Streptokokkus wuchs im Nierenextrakt ziemlich spärlich, lebte aber durch zahlreiche Generationen fort (aus der 40:sten wurde nicht weiter gezüchtet). Passagen durch Nieren förderten das Wachsthum beträchtlich. Diese Passagen wurden nicht nach der oben beschriebenen Methode ausgeführt, sondern in der Weise, dass Stückchen von infizierten Nieren direkt in steriles Nierenextrakt übergeführt wurden.

Tierversuche
(intravenöse Injektion von 2 Ccm Kultur).

A. Mit direkten Nierenextraktkulturen.

Sämtliche negativ. Nie Eiweiss, nie Streptokokken im Harne. Keine Veränderungen in den Nieren.

B. Mit NI-Kulturen.

In 2 Fällen (I, II) Eiweiss und Cylinder nach bezw. 3 und 5 Tagen; später auch wiederholentlich konstatiert bis zum 7. bezw. 48. Tage (nach diesen Zeiten wurden die Tiere getötet). Bei den Sektionen alle Proben (von Blut, Leber, Milz, Nieren und Harn) steril. Keine bakteriologische Untersuchung des Harnes und des Blutes intra vitam.

2 Fälle durchaus negativ.

(Mit NII-Kulturen keine Versuche.)

C. Mit NIII-Kulturen.

2 Versuche: Kaninchen III und IV.

Die Tiere wurden $^{14}/_{11}$ 1900 mit je 2 Ccm NIII:2 infiziert. Bis zum 16. Tage nur Eiweiss- und Sedimentuntersuchung des spontan gelassenen Harnes; später auch bakteriologische Untersuchung des mit der Sonde gewonnenen Harnes.

Kaninchen III wurde nach 31 Tagen getötet.
Eiweiss und Cylinder: vom 16.—31. Tage.

Strept. im Harne: Am 16. und 31. Tage zahllose in 1 Ccm.
Sektion: Im Harne: zahllose.
R. Niere: + ; Blut, Leber, Milz und l. Niere: 0 (Bouillon-Kulturen).

Kaninchen IV wurde nach 52 Tagen getötet.
Eiweiss und Cylinder: vom 9. bis zum 52. Tage.
Strept. im Harne: Am 16. Tage: zahllose in 1 Ccm; am 36., 47., und 52. Tage: 0.
Sektion: Alle Proben steril.

D. Mit XIV-Kulturen.

Kaninchen V.

Der Harn des Tieres war mehrere Tage vorher bei wiederholter Prüfung eiweissfrei.
$^{17}/_{12}$ 1900: Harn. mit der Sonde genommen, und Blutprobe steril.
$^{20}/_{12}$ 1900: 2 Ccm XIV 2 intravenös.

Zeit nach d. Infekt.	Anzahl Streptokokken in 1 Ccm Harn.	Anzahl Streptokokken in 1 Tropf. Harn.	Anzahl Streptokokken in 10 Tropf. Blut.	Eiweiss.	Cylinder.
12 St	0	0	0	—	—
19 »	—	—	0	—	—
39 »	Zahllose	30–40	0	0	—
60 »	»	30	0	0	—
4 Tag.	»	200–300	0	0	—
5 »	Zahlreiche	Zahlreiche	2	0	—
6 »	—	200	0		
7 »	Zahlreiche	1–2	0	Spur.	—
8 »	Zahllose	Viele hundert	1	0	—
10 »	»	» »	0	Spur.	0
11 »	»	» »	0	0	—
12 »	»	100–200	0	0	—
13 »	Zahlreiche	18	0	0	—
14 »	»	30	4	0	—
15 »	»	3	—	0	—
18 »	»	—	0	0	—
20 »	100	0	—	0	—
24 »	Zahlreiche	4	0	Spur.	—
29 »	5	0	0	Spur.	0
36 »	0	0	1	0	—
39 »	0	0	1	0	—

Das Tier blieb viele Monate bei sehr gutem Allgemeinzustand am Leben; starb an einer äusserst akuten, spontanen Infektion (wahrscheinlich B. coli com.).

Kaninchen VI.

Der Harn des Tieres war mehrere Tage vorher bei wiederholter Prüfung eiweissfrei.

17/12 1900: Harn, mit der Sonde gewonnen, und Blutprobe steril.
20/12 1900: 2 Ccm NIV 2 intravenös.

Zeit nach d. Infekt.	Anzahl Streptokokken in			Eiweiss.	Cylinder.
	1 Ccm Harn.	1 Tropf. Harn.	10 Tropf. Blut.		
12 St.	Zahllose	18	0	0	—
19 »	—	—	0	—	
39 »	—	2	0	0	—
60 »	Zahlreiche	2	0	—	—
4 Tag.	Zahllose	30	0	0	—
5 »	—	—	1	—	—
6 »	Zahlreiche	7	0	Spur.?	0
7 »	—	—	0	—	—
8 »	—	Viele hundert	0		—
11 »	Zahllose	100	1	Spur.	—
12 »		200—300	2	Spur.	+
13 »	»	»	0	0	—
14 »	—	100—200	0	—	—
15 »	—	—	0	—	
21 »	80	1	0	0	—
25 »	14	0	0	—	—
30 »	2	0	1	Spur.?	0
37 »	Zahllose	27	1	0	—
44 »		Viele hundert	0	Spur.	—
54 »	Einzelne	0	0	+	+

Das Tier wurde bei gutem Allgemeinzustand nach 54 Tagen getötet.
Keine deutlichen makroskopischen Veränderungen.
Der Harn aus der Blase gab deutliche Eiweissreaktion.
Im Sedimente: zahlreiche körnige Cylinder und Zellcylinder.
Bakt. Untersuchung: 1 Ccm Blut: Einzelne Streptokokken.
1 » Harn: » »
Stückchen v. Nieren Milz u. Leber: » »

Kaninchen VII.

$^{21}/_{1}$ 1901: Harn, mit der Sonde genommen, und Blutprobe steril; 0 Eiweiss.
$^{24}/_{1}$ 1901: 2 Ccm XIV 8.

Zeit nach d. Infekt	Anzahl Streptokokken in 1 Ccm Harn	1 Tropf. Harn.	10 Tropf. Blut.	Eiweiss.	Cylinder.
12 St.	Zahllose	200	0	0	—
24 »		Viele hundert	0	0	—
48 »	Zahlreiche	5	0	0	—
3 Tag.	Zahllose	Viele hundert	1	0	—
4 »	Zahlreiche	6	0	0	—
6 »	Zahllose	Viele hundert	4	0	—
9 »	.	» »	0	Spur.	0

Das Tier wurde nach 12 Tagen getötet.
Im Blasenharne Spur von Eiweiss; 0 Cylinder.
Bakt. Untersuchung: 1 Ccm Blut: 100—120 Streptokokken.
1 » Harn: Zahllose »
1 Tropf. Harn: Viele Hundert. »
Stückchen von den Organen: Einzelne Streptokokken.

Kaninchen VIII wurde nach 4 Tagen getötet. Untersuchung nur bei der Sektion.
Blut (5 Tropfen auf Agar ausgestrichen): 0.
Blut (1 Ccm): 2 Strept.-Kolonien.
Harn (1 Ccm): Zahllose Strept.-Kolonien.
Harn (1 Tropfen): 150—200 Strept.-Kolonien.
Nieren, Milz und Leber: +.
Kein Harn zur Eiweiss-Untersuchung übrig.

Kaninchen IX, nach 18 Stunden getötet.
Blut (1 Ccm): 2 Strept.-Kolonien.
Harn (» »): 0 »
Kein Harn zur Eiweiss-Untersuchung übrig.

Kaninchen X, nach 48 St. getötet.
Blut (1 Ccm): 6 Strept.-Kolonien.
Harn (» »): 0
Kein Harn zur Eiweiss-Untersuchung übrig.

In vielen Fällen war also eine anhaltende und reichliche Streptokokkurie von einem avirulenten Streptokokkus hervorgerufen worden.

Wie ich oben (s. S. 49) hervorgehoben habe, ist die Frage, ob Bakterien durch die intakten Nieren ausgeschieden werden können, noch nicht endgültig entschieden worden. Unter den Forschern unserer Tage behaupten vor Anderen BIEDL und KRAUS[1]), VON KLECKI[2]) und PAWLOWSKY[3]), dass eine »physiologische« Bakterienausscheidung durch die Nieren vorkommt, während COTTON[4]), OPITZ[5]), MÉTIN[6]) und STRENG[7]) der entgegengesetzten Meinung sind und demnach die Ansicht von WYSSOKOWITSCH[8]) prinzipiell festhalten.

Zwar hebt LUBARSCH[9]) als das praktische Resultat der Forschungen auf diesem Gebiete scharf hervor, dass die Bakterienausscheidung durch die secernierenden Drüsen eine Vermehrung der Bakterien innerhalb des bezüglichen Organes oder spezifische Krankheitsherde in diesem keineswegs immer voraussetzen muss. Nicht desto weniger glaube ich mich jedoch berechtigt anzunehmen, *dass die Streptokokkurie in meinen Versuchen aller Wahrscheinlichkeit nach von lokaler Bakterienvegetation in den Nieren verursacht wurde.*

Wenigstens in den Versuchen V, VI und VII war nämlich eine intensive und anhaltende Streptokokkenausscheidung mit dem Harne vorhanden, ohne dass Bakterien — jedenfalls nicht in erwähnenswerter Menge — im Blute kreisten, während in allen den Versuchen, bei welchen die obengenannten Forscher eine »physiologische« Bakterienausscheidung durch die Nieren beobachtet haben, Bakterien in beträchtlicher, teilweise enormer Zahl in dem Blute cirkulierten.

Die mikroskopische Untersuchung der Organe stützt diese Annahme insofern, als ich anatomische Veränderungen in den Nieren, und zwar nur in diesen, nachweisen konnte. In den

[1]) BIEDL und KRAUS: Arch. f. exp. Pathologie Bd. 37. Ztschft f. Hygiene Bd. 26. 1897.
[2]) V. KLECKI: Arch. f. exp. Pathologie Bd. 39.
[3]) PAWLOWSKY Ref. BAUMGARTEN's Jahrber. 1899.
[4]) COTTON: Sitzungsber. d Kön. Akad. d. Wissenschaft. Wien. Bd. 105. 1896.
[5]) OPITZ: Ztschrft f. Hygiene, Bd. 29.
[6]) MÉTIN: An' de l'Inst. PASTEUR, 1900.
[7]) STRENG: l. c.
[8]) WYSSOKOWITSCH: l. c.
[9]) LUBARSCH: Ergebnisse der allg. Path. etc 1899.

Versuchen I—IV und VI—VIII: Proliferation der Kapillarendotelien und rundzellige Infiltration, in einigen Fällen auch in Form ziemlich circumscripter Herde; ausserdem in der Mehrzahl der Fälle epitheliale Veränderungen mit Cylinderbildung. In den Fällen IX und X keine ausgeprägten Veränderungen. In der Milz und der Leber niemals erwähnenswerte Veränderungen.

Dagegen konnten Streptokokken in den Nieren nicht nachgewiesen werden.

Auf Grund dieser Versuche hebe ich als wahrscheinlich hervor, dass der aus einer Scarlatinaangina gezüchtete Streptokokkus durch die experimentelle Anpassung ans Nierengewebe besonders für die Nieren pathogene Eigenschaften erworben hatte.

Ich erfülle zum Schlusse eine angenehme Pflicht, indem ich den Herren Prof. Dr. SUNDBERG, Prof. Dr. QUENSEL und Laborator Dr. LEVIN für das Interesse, mit welchem sie meiner Arbeit gefolgt sind, sowie für ihre Güte, die Hülfsmittel des bakteriologischen und des pathologischen Laboratoriums zu meiner Verfügung zu stellen, meinen aufrichtigsten Dank ausspreche.

◆

Stockholm 1903. Kungl. boktryckeriet.